

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

Преодоление резистентности при рецидивах анапластической крупноклеточной лимфомы, ALK-позитивной (обзор литературы и собственное клиническое наблюдение)

Ю.Е. Виноградова¹, Н.Г. Чернова²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119991

² ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

РЕФЕРАТ

Периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) характеризуются плохим прогнозом и худшей выживаемостью по сравнению с В-клеточными. Вероятность достижения ремиссии в результате терапии первой линии при ПТКЛ не превышает 60 %, отмечается высокая частота развития рецидивов. В большинстве случаев рецидивов/ прогрессирующего течения ПТКЛ не удается достичь продолжительной ремиссии. В настоящей статье представлены обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения анапластической крупноклеточной лимфомы, ALK-позитивной, протекающей с первичным поражением кожи и мягких тканей у пациентки 65 лет. После проведения интенсивной химиотерапии по программе NHL-BFM-90 больная пребывала в первой полной ремиссии 5,5 года. В дальнейшем развился рецидив заболевания, резистентный к CHOP-терапии. Резистентность опухоли к химиотерапии была успешно преодолена добавлением к цитостатическому противоопухолевому воздействию эпигенетических препаратов. Продолжительность второй полной ремиссии составляет 3 года. При лечении онкогематологических заболеваний с исходной резистентностью к химиотерапии или с резистентностью, приобретенной в процессе противоопухолевого лечения, наиболее рационально использовать различные лечебные комбинации, включающие моноклональные антитела, эпигенетические препараты и цитостатическую терапию.

Ключевые слова: анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная, вовлечение кожи, резистентность при рецидивах, эпигенетические препараты.

Получено: 26 июля 2018 г.

Принято в печать: 15 января 2019 г.

LYMPHOID TUMORS

Overcoming Resistance in Relapsed Anaplastic Large-Cell Lymphoma, ALK-Positive (Literature Review and Clinical Experience)

YuE Vinogradova¹, NG Chernova²

¹ IM Sechenov First Moscow State Medical University, 8 bld. 2 Trubetskaya Str., Moscow, Russian Federation, 119991

² National Medical Hematology Research Center, 4a Novyi Zыkovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

ABSTRACT

Peripheral T-cell lymphomas (PTCL) are characterized by unfavorable prognosis and poorer survival in comparison with B-cell lymphomas. Probability of remission on first-line PTCL therapy is not higher than 60 % with high relapse rate. Long-term remission in PTCL relapses/progression cases typically fails to be achieved. The present article provides literature review and the authors' own clinical experience in the management of anaplastic large-cell lymphoma, ALK-positive with primary skin and soft tissue lesions in an 65-year old female patient. After NHL-BFM-90 intensive chemotherapy the first 5,5-year complete remission was achieved in this patient. Afterwards a CHOP therapy-resistant relapse was identified. Chemotherapy-resistance of tumor was successfully overcome by adding of epigenetic drugs to cytostatic antitumor therapy. The duration of second complete remission is 3 years. Oncohematological diseases with either initial chemotherapy-resistance or the resistance acquired during antitumor therapy are most efficiently treated by various drug combinations including monoclonal antibodies, epigenetic drugs, and cytostatic therapy.

Keywords: anaplastic large-cell lymphoma, ALK-positive, skin involvements, resistance associated with relapse, epigenetic drugs.

Received: July 26, 2018

Accepted: January 15, 2019

Для переписки: Юлия Ейхеновна Виноградова, канд. мед. наук, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119991; тел.: +7(495)609-14-00, +7(916)195-68-57; e-mail: jvinogr@gmail.com

Для цитирования: Виноградова Ю.Е., Чернова Н.Г. Преодоление резистентности при рецидивах анапластической крупноклеточной лимфомы, ALK-позитивной (обзор литературы и собственное клиническое наблюдение). Клиническая онкогематология. 2019;12(2):179–84.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-179-184

For correspondence: Yuliya Eikhenovna Vinogradova, MD, PhD, 8 bld. 2 Trubetskaya str., Moscow, Russian Federation, 119991; Tel.: +7(495)609-14-00, +7(916)195-68-57; e-mail: jvinogr@gmail.com

For citation: Vinogradova YuE, Chernova NG. Overcoming Resistance in Relapsed Anaplastic Large-Cell Lymphoma, ALK-Positive (Literature Review and Clinical Experience). Clinical oncohematology. 2019;12(2):179–84 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-179-184

ВВЕДЕНИЕ

Периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) имеют худший прогноз с низкими показателями выживаемости в сравнении с В-клеточными лимфоидными опухолями, в лечении которых к настоящему времени достигнут значительный прогресс [1, 2]. Вероятность достижения ремиссии в результате терапии первой линии при периферических Т-клеточных лимфомах (ПТКЛ) не превышает 60 %, и отмечается высокая частота развития рецидивов [1]. Медиана общей выживаемости больных ПТКЛ, за исключением анапластической крупноклеточной лимфомы, ALK-позитивной (ALK+ АККЛ), составляет 3 года, а 5-летняя общая выживаемость не превышает 30 %. Достижение общей 5-летней выживаемости в 70 % расценивается как лучший показатель при ALK+ АККЛ. Однако при таком результате в анализ включаются не только генерализованные случаи АККЛ, но и около 40 % пациентов с низким риском согласно международному прогностическому индексу [3, 4]. Медиана выживаемости без прогрессирования после рецидива ALK+ АККЛ составляет (при активной химиотерапии) 6,5 мес. ($n = 89$) [5].

В настоящее время не разработаны оптимальные схемы лечения ПТКЛ. В качестве терапии первой линии большинства форм ПТКЛ применяют СНОР-подобные программы (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон). При рефрактерном течении и рецидивах ПТКЛ применяют другие противоопухолевые программы. Однако единого алгоритма терапии на сегодня не существует. Эффективность так называемого золотого стандарта СНОР и СНОР-подобных программ в лечении нодальных АККЛ, как известно, невысока [3, 6]. Недостаточная эффективность СНОР-подобных схем индукционной терапии, высокая частота резистентных рецидивов ПТКЛ диктуют необходимость разработки новых программ и подходов к лечению этой категории периферических Т-клеточных лимфом [7].

В последние десятилетия при ПТКЛ и других опухолях были выявлены так называемые эпигенетические изменения в сигнальных системах, связанных с ДНК, но не связанных с нарушением ее целостности. Нарушения, возникающие в процессе метилирования ДНК, могут быть в числе причин, способствующих развитию опухолей, а следовательно, могут быть их маркерами. Препараты, способные к деметилированию ДНК (ингибиторы метилтрансферазы ДНК), и ингибиторы гистондеацетилазы оказались эффективными при многих видах опухолей, в т. ч. и при

Т-клеточных лимфомах [8]. В отличие от генетических мутаций эпигенетические изменения обратимы и потенциально могут использоваться в качестве терапевтической мишени. Применение новых агентов, нацеленных на различные внутриклеточные и мембранные структуры Т-клеток, демонстрирует увеличение эффективности при их включении в индукционную терапию. Например, назначение ромидепсина или белиностага (ингибиторов гистондеацетилазы) увеличивает эффективность цитостатической терапии. В зарубежной литературе имеются сообщения об эффективности эверолимуса, ингибитора mTORC1, в терапии рецидивов Т-клеточных лимфом [9].

Новые агенты, которые нацелены на сигнальные пути, уже одобрены для лечения В-клеточных лимфопрлиферативных заболеваний (хронический лимфоцитарный лейкоз и лимфома из клеток мантийной зоны), при которых иммунохимиотерапия в настоящее время включена в стандарты медицинской помощи [10]. Несмотря на эти достижения, общий прогноз при Т-клеточных лимфомах по-прежнему хуже: только 30 % пациентов излечиваются с помощью цитостатической терапии, а частота длительных полных ремиссий при рецидивах остается низкой. Возможной причиной неудовлетворительных результатов терапии Т-клеточных лимфом, с нашей точки зрения, может служить особенность системы Т-лимфоцитов. Она состоит в том, что длительность жизни многих субпопуляций Т-клеток очень велика по сравнению с другими клеточными системами организма, а иногда (Т-лимфоциты памяти) сравнима с длительностью жизни организма. Значительно менее успешные попытки эрадикации опухолевых клонов и более частые рецидивы при периферических зрелых Т-клеточных опухолях могут быть связаны с наличием покоящихся клонов и стволовых клеток-предшественниц опухоли.

Среди препаратов, наиболее перспективных для включения в комплексное лечение агрессивных ПТКЛ, в настоящее время считаются ингибиторы гистондеацетилазы. Их противоопухолевая активность доказана при исследовании культур опухолевых клеток и на различных экспериментальных моделях. Недавно два ингибитора гистондеацетилазы — вориностат (субероиланилид гидроксамовой кислоты) и ромидепсин — были одобрены в США для лечения кожной Т-клеточной лимфомы [8]. При клиническом использовании в клинике в режиме монотерапии эпигенетические препараты показали эффективность около 50 %. Кроме ингибиторов гистондеацетилазы к препаратам эпигенетического действия, подавляющим

рост опухоли, не разрушая ДНК, в настоящее время относят также ретиноиды, интерфероны, цитокины, иммуномодуляторы, антиангиогенные препараты. Они способствуют апоптозу опухолевых клеток и стимуляции противоопухолевого иммунитета. В последние годы такие препараты находят все более широкое применение при некоторых опухолях [11].

Одним из перспективных таргетных препаратов при лечении АККЛ является брентуксимаб ведотин, являющийся анти-CD30-моноклональным антителом, конъюгированным с монометилауристатином E. Препарат продемонстрировал свою эффективность и безопасность в многочисленных исследованиях [12–14]. С 2010 г. брентуксимаб ведотин применяют в монорежиме для лечения резистентных форм и рецидивов CD30-положительных лимфоидных опухолей, таких как лимфома Ходжкина и АККЛ. По нашему мнению, использование брентуксимаба ведотина в монорежиме не является оправданным. По данным литературы [15] и собственному опыту, несмотря на хороший противоопухолевый эффект этого препарата, продолжительность полных и частичных ремиссий невелика [14, 16]. Впервые в терапии первой линии брентуксимаб ведотин в комбинации с СНОР-подобными программами был применен в 2014 г. в MD Anderson Cancer Centre у 39 больных с рецидивами и рефрактерной АККЛ [16]. В целом результаты лечения рефрактерных АККЛ и их рецидивов, в т. ч. с применением брентуксимаба ведотина, нельзя признать удовлетворительными. В одной из работ 2017 г. при лечении 138 пациентов медиана выживаемости без прогрессирования и/или после первого рецидива либо зарегистрированного первого наблюдения резистентности составила 3,8 (диапазон 0,7–14,8 мес.) и 5,3 мес. (диапазон 2,4–8,4 мес.) соответственно ($p = 0,39$). Медиана общей выживаемости — 13,6 (диапазон 0,7–89 мес.) и 8,1 мес. (диапазон 3,3–25 мес.) соответственно ($p = 0,96$). Большинство пациентов с первым рецидивом имели плохие результаты без значительных различий между ALK+ АККЛ и ALK– АККЛ. Эти результаты авторы предлагают использовать в качестве справочной и сравнительной информации при оценке новых препаратов для лечения АККЛ [17].

Результаты исследований, проведенных в нашей клинике в течение последних 15 лет, позволили определить ряд принципов лечения ПТКЛ. Они учитывают собственные клинические данные и результаты новых теоретических и экспериментальных молекулярно-биологических исследований [18]. При Т-линейных лимфобластных лейкозах/лимфомах, ПТКЛ и ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме считаем рациональным применение длительного (2,5 года) непрерывного многокомпонентного цитостатического лечения с целью полной эрадикации опухолевого клона (программа BFMT-93, группа GMALL, модификации 2002 или 2009 г.) [19–22]. При системных АККЛ положительных результатов (полной эрадикации опухолевого клона) удастся достичь при использовании высокодозной импульсной индукционной терапии. Выбор терапии по ее интенсивности (группы K_1 , K_2 и K_3) определяется в зависимости от распространенности опухоли и клинико-лабораторных параметров. Предполагается возможность подавления не только

клеток опухоли, но и их предшественников. В нашей клинике применялась программа NHL-BFM-90, исходно разработанная для детей [6, 23]. Анализ результатов использования программы NHL-BFM-90 у взрослых при АККЛ с индексом пролиферативной активности 50–100 % доказал ее эффективность [24].

При лечении гематологических опухолей с исходной резистентностью к химиотерапии или с резистентностью, приобретенной в процессе противоопухолевого лечения, наиболее рационально использовать различные комбинации, включающие моноклональные антитела, эпигенетические препараты и цитостатические агенты. Сочетания с различными эпигенетическими препаратами еще недостаточно изучены, но имеют определенные перспективы использования при различных опухолях и их рецидивах (интерферон и талидомид, интерферон и транс-ретиноевая кислота, бортезомиб и интерферон). Особо перспективны их сочетания с цитостатическими препаратами и глюкокортикоидами [11, 18, 25]. Контролируемых клинических исследований по сравнению этих сочетаний со стандартной цитостатической химиотерапией с целью определить роль такого лечебного подхода пока не проведено. Описаны единичные случаи подобных сочетаний при лечении рецидивов лимфоидных опухолей [7].

Приводим пример преодоления резистентности к цитостатической терапии при рецидиве ALK+ АККЛ у больной 65 лет с хроническим гепатитом С (ХГС) в анамнезе.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Пациентка Т., 65 лет, поступила в клинику с жалобами на появление на поверхности левой голени несмещаемого опухолевого образования ярко-розового цвета с изъязвлением в центре. За 2 мес. до госпитализации на коже лодыжки впервые появилось гиперемированное пятно, быстро увеличивавшееся в размере.

Состояние при госпитализации удовлетворительное. Поведение активное. Телосложение правильное. Подкожная клетчатка развита хорошо. Индекс массы тела 27,5 кг/м². Отеков нет. Кожа в области левого голеностопного сустава гиперемирована, отечна, инфильтрация более 10 см, в центре имеется изъязвление диаметром 2 см с опухолевой инфильтрацией мягких тканей розового цвета, возвышающейся на 5–7 мм над поверхностью кожи. При пальпации выявлено увеличение размера и количества паховых (до 1,0 см), бедренных (до 1,5 см) лимфатических узлов, все они плотной консистенции. Размеры селезенки при перкуссии 10 × 8 см. В левой подколенной ямке пальпировалось мягкотканное образование. Атрофии мышц не отмечено, при пальпации икроножные мышцы слева болезненные. Деформаций костей не выявлено.

Показатели гемограммы и биохимических показателей крови были в пределах нормы. При УЗИ органов брюшной полости размеры печени, селезенки оставались в пределах нормы, висцеральные лимфатические узлы не увеличены. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки очаги опухолевого поражения не выявлены.

С диагностической целью больной выполнена трепанобиопсия костного мозга и биопсия опухолевого образования кожи левой нижней конечности. При морфологическом исследовании костного мозга признаков специфического поражения не обнаружено. При цитологическом исследовании отпечатков образования кожи выявлены скопления анаплазированных клеток разного размера с бластной неправильной формой ядра и структурой хроматина, 1–2 нуклеолы с базофильной цитоплазмой. При гистологическом исследовании биоптата кожного образования левой нижней конечности обнаружена тотальная инфильтрация крупными анаплазированными клетками, одно- и многоядерными. Ядра уродливые. Иммуногистохимическое исследование: крупные опухолевые клетки экспрессировали CD3 (клон ϵ , мембранная/цитоплазматическая реакция), CD30 (мембранная/цитоплазматическая, dot-like-реакция), MuM.1 (ядерная реакция), ALK (цитоплазматическая, комплекс Гольджи), LCA. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составлял 70 % положительных клеток опухолевого субстрата. В результате проведенного иммуногистохимического исследования установлен иммунофенотип опухолевых клеток LCA+ALK+CD3+CD4–CD8–CD30+VD2–CD7–NK–. При FISH-исследовании на гистологических срезах биоптата кожи с локус-специфичным ДНК-зондом LSI ALK Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe (Abbott Laboratories, США) была выявлена транслокация с вовлечением локуса гена ALK/2p23. При молекулярно-генетическом исследовании биоптата кожи обнаружена T-клеточная клональность по реаранжировкам генов γ -цепи T-клеточного рецептора (TCRG). При исследовании образцов периферической крови и аспирата костного мозга клональная популяция лимфоидных клеток не выявлена. При исследовании сыворотки обнаружены антитела к вирусу гепатита С.

Таким образом, на основании проведенного обследования установлен диагноз АККЛ, ALK-позитивной, с поражением кожи, мягких тканей левой нижней конечности, регионарных лимфатических узлов.

В анамнезе — усугубляющие статус больной сопутствующие заболевания: ХГС; струмэктомия в 2000 г. по поводу многоузлового зоба, субкомпенсированный гипотиреоз; гипертоническая болезнь II стадии, II степени с преимущественным поражением сосудов сердца, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, функциональный класс II, недостаточность кровообращения 0–I степени. Артериальная гипертензия была компенсирована постоянным приемом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Противоопухолевое лечение больной начато с предфазы:

- циклофосфамид — 400 мг в/в капельно в 1–5-й день;
- дексаметазон — 20 мг в/в или внутрь в 1–5-й день.

Затем проводилась модифицированная программа NHL-BFM-90, блоки Aa, Bb, C, Aa, Bb, C, группа K₂ [23]. По завершении первого курса терапии отмечались практически полная регрессия опухолевого образования на коже левой голени, значительное уменьшение мягкотканного образования в подколенной ямке и

пахово-бедренных лимфатических узлов слева. При обследовании после 2 курсов терапии была констатирована ремиссия заболевания.

Посткурсовые периоды сопровождались развитием нейтропении, анемии, тромбоцитопении, тяжелых инфекционных осложнений, что потребовало назначения антибиотиков и заместительной трансфузионной терапии компонентами крови. После 6-го курса терапии ремиссия сохранялась [26].

Через 1 мес. после завершения лекарственного противоопухолевого лечения проведена дистанционная лучевая терапия на область исходно вовлеченных участков кожи, мягких тканей и лимфатических узлов. В дальнейшем в течение 12 мес. проводилась терапия препаратами интерферона- α в дозе 3 млн ЕД 3 раза в неделю с учетом ХГС в анамнезе. В течение 5,5 года после завершения химиолучевой терапии у больной сохранялась полная ремиссия заболевания.

Рецидив ALK+ АККЛ развился через 5,5 года, появилось опухолевое образование на коже левой стопы, отмечено увеличение пахово-бедренных лимфатических узлов слева (рис. 1, А). При МСКТ, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ) было выявлено увеличение лимфатических узлов в левом бедренном канале максимальным размером до 25 мм, без четких контуров, с признаками прорастания опухоли в окружающую клетчатку.

С целью морфологической верификации при рецидиве проведена биопсия опухолевого образования кожи, бедренного лимфатического узла и трепанобиопсия костного мозга. При гистологическом исследовании биоптата кожи и лимфатического узла выявлена картина АККЛ. Иммуногистохимическое исследование показало экспрессию опухолевыми клетками антигенов CD30, EMA, ALK. При гистологическом исследовании трепанобиоптата специфическое поражение костного мозга не обнаружено. Молекулярное ПЦР-исследование T-клеточной клональности по реаранжи-

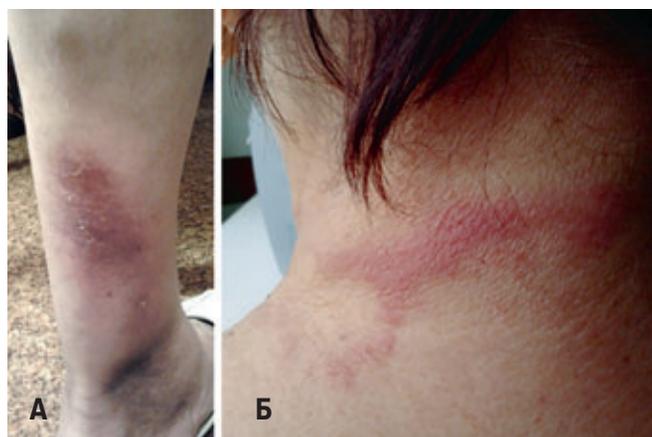


Рис. 1. Вовлечение кожи при рецидиве анапластической крупноклеточной лимфомы, ALK+:

А — перед началом лечения по схеме CHOP; Б — после 2 курсов CHOP

Fig. 1. Skin involvement in relapsed anaplastic large-cell lymphoma, ALK+:

А — before CHOP therapy; Б — after 2 cycles of CHOP therapy

ровкам генов *TCRG* образца кожи в рецидиве выявило два клональных продукта, один из которых был идентичен имевшемуся в дебюте заболевания (рис. 2).

Таким образом, на основании проведенного обследования был верифицирован первый рецидив ALK+ АККЛ с вовлечением кожи левой стопы, левых пахово-бедренных лимфатических узлов с появлением дополнительного опухолевого клона.

С учетом возраста больной (71 год) в качестве противорецидивного лечения была выбрана терапия по программе СНОР. После 1 курса отмечено незначительное уменьшение кожного образования и пахово-бедренных лимфатических узлов. После 2 курсов СНОР констатировано прогрессирование заболевания. На заднебоковой поверхности шеи появилось плотное розовато-сиреневое образование (рис. 1, Б).

Кроме того, при плановом исследовании выявлена реактивация ХГС. Учитывая невозможность проведения высокодозной цитостатической терапии, неэффективность программы СНОР, реактивацию ХГС, панцитопению, больной назначена терапия препаратами интерферона- α в дозе 1 млн ЕД через день. Через 3 нед. после 2 циклов СНОР была начата курсовая химиотерапия цитарабином и бортезомибом на фоне постоянного применения препаратов интерферона- α (табл. 1).

После проведения 3 курсов терапии констатирована полная клинико-гематологическая ремиссия, которая подтверждена МСКТ, а затем ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ. Для консолидации полученного эффекта было проведено еще 3 подобных курса, всего 6 курсов лечения. После завершения курсовой химиотерапии больная в течение 2 лет получала поддерживающее лечение талидомидом 50 мг через день и препаратами интерферона- α в дозе 1 млн ЕД п/к через день. Больная регулярно проходила контрольные обследования, включая УЗИ, МРТ, МСКТ и ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ. Последняя ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ была выполнена через 3 мес. после завершения поддерживающей терапии, данных за наличие активной опухолевой ткани не получено. Ко времени оформления статьи больная не получает какой-либо терапии в течение 8 мес., признаков рецидива заболевания не наблюдается. Продолжительность второй полной ремиссии составляет 36 мес., а общий срок наблюдения за больной — 108 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей статье мы представили обзор литературы и описание клинического наблюдения редко встречающейся ALK+ АККЛ с первичным поражением кожи у больной 65 лет. В литературе описаны единичные клинические наблюдения кожной ALK+ АККЛ [27]. Из-за редкости опухоли крупных исследований эффективности различных схем терапии не проводится. ALK+ АККЛ с изолированным поражением кожи чаще встречается у детей и характеризуется благоприятным клиническим течением, хорошим ответом на лучевую терапию и стандартное цитостатическое лечение [28]. ALK+ АККЛ как с первичным, так и вторичным поражением кожи у взрослых больных в сравнении с детьми чаще характеризуется неблагоприятным прогнозом

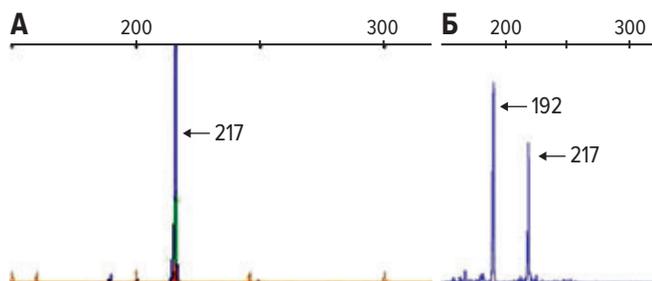


Рис. 2. Клональные реаранжировки генов *TCRG* в образцах кожи:

А — в дебюте заболевания; Б — при рецидиве (новый клональный продукт подчеркнут)

Fig. 2. Clonal *TCRG* gene rearrangements in skin samples:

A — at disease onset; B — at relapse (the new clonal product is underlined)

Таблица 1. Схема противоопухолевого лечения при рецидиве анапластической крупноклеточной лимфомы, ALK+

Препарат	Дозировка	Дни введения
Цитарабин	100 мг в/в капельно	2, 4, 6, 8, 9
Бортезомиб	1 мг в/в капельно	1, 3, 5, 7
Интерферон- α	1 млн ЕД п/к через день	Длительно (на фоне химиотерапии и во время межкурсовых перерывов)

Начало очередного курса на 29-й день от первого дня предыдущего.

[23, 28]. Принимая во внимание этот факт, больной 65 лет с поражением кожи и регионарных лимфатических узлов была проведена интенсивная химиотерапия по программе NHL-BFM-90. В дебюте заболевания отмечалась высокая чувствительность к химиотерапии. У больной достигнута первая длительная клинико-гематологическая ремиссия. При развитии рецидива цитостатическое лечение оказалось неэффективным, а после 2 курсов терапии по программе СНОР отмечалось прогрессирование заболевания с поражением новых участков кожи.

В нашем наблюдении ПЦР-исследование Т-клеточной клональности по реаранжировкам генов *TCRG* образца кожи при рецидиве выявило появление второго клонального продукта, отсутствовавшего в дебюте заболевания [29]. Резистентность к цитостатической терапии оказалось возможным преодолеть с помощью эпигенетических препаратов, действующих на разные этапы сигнальных путей и не входящих в стандартные схемы ни индукционного, ни противорецидивного лечения. После курсовой и длительной поддерживающей терапии удалось получить полную ремиссию при одновременном уменьшении вирусной нагрузки ХГС.

Важно отметить, что длительное комплексное лечение ПТКЛ должно оказывать воздействие как на быстро делящиеся опухолевые клетки (более интенсивные схемы), так и на медленно пролиферирующие клоны (постоянное длительное поддерживающее лечение). Это обусловлено эволюционной особенностью Т-лимфоцитов. Длительность существования некоторых Т-лимфоцитов памяти сопоставима с продолжительностью жизни организма. Это обстоятельство объясняет менее успешные попытки полной эрадикации

опухолевых Т-клеточных клонов при использовании только короткой импульсной терапии и более частые рецидивы по сравнению с В-клеточными опухолями.

Обоснованной тактикой лечения в подобных ситуациях, по нашему мнению, может служить сочетание препаратов, направленных как на ядерные структуры, так и на различные звенья сигнальных путей, включая поверхностные рецепторы. Длительность лечения и режимы введения препаратов должны учитывать наличие нескольких опухолевых клонов с различными характеристиками, особенно при первичной резистентности и рецидивах опухоли.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа не имела спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4124–30. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4558.
- Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 1990;8(7):1163–72. doi: 10.1200/JCO.1990.8.71163.
- Savage KJ, Harris NL, Vose 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. doi: 10.1182/blood-2008-01-134270.
- Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;83(2):293–302. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.02.005.
- Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *J Clin Oncol*. 2013;31(16):1970–6. doi: 10.1200/JCO.2012.44.7524.
- Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Капланская И.Б. и др. Эффективность терапии различных вариантов анаплазированных Т-крупноклеточных лимфом. *Терапевтический архив*. 2008;80(7):33–7. [Vinogradova YuE, Lutsenko IN, Kaplanskaya IB, et al. Efficacy of therapy of different variants of anaplastic large T-cell lymphomas. *Terapevticheskii arkhiv*. 2008;80(7):33–7. (In Russ)]
- Hutchins LF, Moon J, Clark JI, et al. Evaluation of interferon alpha-2B and thalidomide in patients with disseminated malignant melanoma, phase 2, SWOG 0026. *Cancer*. 2007;110(10):2269–75. doi: 10.1002/cncr.23035.
- Rangwala S, Zhang C, Duvic M. HDAC inhibitors for the treatment of cutaneous T-cell lymphomas. *Fut Med Chem*. 2012;4(4):471–86. doi: 10.4155/fmc.12.6.
- Witzig TE, Reeder C, Han JJ, et al. The mTORC1 inhibitor everolimus has antitumor activity in vitro and produces tumor responses in patients with relapsed T-cell lymphoma. *Blood*. 2015;126(3):328–35. doi: 10.1182/blood-2015-02-629543.
- Vose JM, Link BK, Grossbard ML, et al. Long-term update of a phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2005;46(11):1569–73. doi: 10.1080/10428190500217312.
- Vaishampayan UN, Heilbrun LK, Marsack C, et al. Phase II trial of pegylated interferon and thalidomide in malignant metastatic melanoma. *Anticancer Drugs*. 2007;18(10):1221–6. doi: 10.1097/CAD.0b013e3282ee391.
- Younes A, Bartlett N, 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.
- Pro B, Advani R, Brice P, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2017;130(25):2709–17. doi: 10.1182/blood-2017-05-780049.
- Bartlett NL, Chen R, Fanale MA, et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol*. 2014;7(1):24. doi: 10.1186/1756-8722-7-24.
- Lamarque M, Bossard C, Contejean A, et al. Brentuximab vedotin in refractory or relapsed peripheral T-cell lymphomas: the French named patient program experience in 56 patients. *Haematologica*. 2016;101(3):e103–6. doi: 10.3324/haematol.2015.135400.
- Fanale MA, Horwitz SM, Forero-Torres A, et al. Brentuximab vedotin in the front-line treatment of patients with CD30+ peripheral T-cell lymphomas: results of a phase I study. *J Clin Oncol*. 2014;32(28):3137–43. doi: 10.1200/JCO.2013.54.2456.
- Morel A, Briere J, Lamant L, et al. Long-term outcomes of adults with first-relapsed/refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma in the pre-brentuximab vedotin era: A LYSA/SFGM-TC study. *Eur J Cancer*. 2017;83:146–53. doi: 10.1016/j.ejca.2017.06.026.
- Виноградова Ю.Е., Потеекаев Н.С., Виноградов Д.Л. Лимфомы кожи. Диагностика и лечение. М.: Практическая медицина, 2014. 175 с. [Vinogradova YuE, Potekaev NS, Vinogradov DL. Limfomy kozhi. Diagnostika i lechenie. (Skin lymphomas: diagnosis and treatment.) Moscow: Prakticheskaya meditsina Publ.; 2014. 175 p. (In Russ)]
- Hoelzer D, Gokbuget N, Digel W, et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002;99(12):4379–85. doi: 10.1182/blood-2002-01-0110.
- Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А., Исаев В.Г. и др. Первые итоги терапии Ph-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых по протоколу научно-исследовательской группы гематологических центров России ОЛЛ-2009. *Терапевтический архив*. 2011;83(7):11–7. [Parovichnikova EN, Klyasova GA, Isaev VG, et al. Pilot results of therapy of adult Ph-negative acute lymphoblastic leukemia according to the protocol of Research Group of Russian Hematological Centers ALL-2009. *Terapevticheskii arkhiv*. 2011;83(7):11–7. (In Russ)]
- Виноградова Ю.Е., Чернова Н.Г., Капланская И.Б. и др. Отдаленные результаты лечения Т-клеточных лимфобластных лимфом. *Терапевтический архив*. 2012;84(8):57–60. [Vinogradova YuE, Chernova NG, Kaplanskaya IB, et al. Long-term results of treatment for T-cell lymphoblastic lymphomas. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84(8):57–60. (In Russ)]
- Чернова Н.Г., Виноградова Ю.Е., Сидорова Ю.В. и др. Длительные режимы цитостатической терапии ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы. *Клиническая онкогематология*. 2014;7(1):57–62. [Chernova NG, Vinogradova YuE, Sidorova YV, et al. Prolonged chemotherapy for angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2014;7(1):57–62. (In Russ)]
- Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. 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(5):899–908. doi: 10.1200/JCO.1994.12.5.899.
- Виноградова Ю.Е., Зингерман Б.В. Нозологические формы и выживаемость пациентов с Т- и НК-клеточными лимфатическими опухолями, наблюдавшихся в ГНЦ в течение 10 лет. *Клиническая онкогематология*. 2011;4(3):201–12. [Vinogradova YuE, Zingerman BV. Nosological forms and survival of patients with T- and NK-cell lymphatic tumors, followed-up at HRC for 10 years. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2011;4(3):201–12. (In Russ)]
- Aviles A, Neri N, Nambo MJ, et al. Novel therapy in multiple myeloma. *Invest New Drugs*. 2005;23(5):411–5. doi: 10.1007/s10637-005-2900-6.
- Горенкова Л.Г., Виноградова Ю.Е., Кравченко С.К. и др. Анаплазированная Т-крупноклеточная АЛК-положительная лимфосаркома с изолированным поражением кожи и мягких тканей у пожилой больной. *Гематология и трансфузиология*. 2011;56(1):31–3. [Gorenkova LG, Vinogradova YuE, Kravchenko SK, et al. Anaplastic T-cell ALK-positive lymphoma with isolated involvement of the skin and soft tissues in an elderly female patient. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2011;56(1):31–3. (In Russ)]
- Geller S, Canavan TN, Pulitzer M, et al. ALK-positive primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2018;57(5):515–20. doi: 10.1111/ijd.13804.
- Oschlies I, Lisfeld J, Lamant L, et al. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma limited to the skin: clinical, histopathological and molecular analysis of 6 pediatric cases. A report from the ALLCL99 study. *Haematologica*. 2013;98(1):50–6. doi: 10.3324/haematol.2012.065664.
- Сидорова Ю.В., Чернова Н.Г., Рыжикова Н.В. и др. Клональные реаранжировки и опухолевые клоны при периферической Т-клеточной лимфоме. *Acta Naturae*. 2015;7(3):130–40. [Sidorova YuV, Chernova NG, Ryzhikova NV, et al. Clonal rearrangements and malignant clones in peripheral T-cell lymphoma. *Acta Naturae*. 2015;7(3):130–40. (In Russ)]