

КАК Я ЛЕЧУ ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ

Горенкова Л.Г.*, Мангасарова Я.К., Ковригина А.М., Кравченко С.К., Клебанова Е.Е., Багова М.О., Чабаяева Ю.А., Марголин О.В., Звонков Е.Е.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) — редкая группа лимфопролиферативных заболеваний, для которых характерно агрессивное течение и неблагоприятный прогноз. Группа представлена разнородными нозологическими формами, стандартные варианты лечения приводят к неудовлетворительным результатам.

Цель: представить тактику лечения ПТКЛ.

Основные сведения. Аккумулирован 12-летний опыт лечения 724 больных Т-клеточными лимфомами (430 больных первично-кожными формами, 110 больных — лейкомическими вариантами и 184 — периферическими Т-клеточными лимфомами), проанализированы результаты лечения и терапевтические алгоритмы. В общей группе больных 3-летняя общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) составили 76 и 70 % соответственно. Наилучшие результаты лечения достигнуты в группах интестинальной Т-клеточной лимфомы (ИТКЛ) и ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы (АИТЛ), анапластической крупноклеточной ALK-позитивной лимфомы (АККЛ ALK+), а худшие — в группе АККЛ ALK- (5-летняя БСВ 31 %). Высокодозная химиотерапия (ХТ) по программе «NHL BFM-90» в лечении АККЛ ALK+ позволяет достичь 10-летней ОВ и БСВ в 87 и 84 % соответственно, однако менее токсичная программа «СНОЕР» не уступала по эффективности: 5-летние ОВ и БРВ составили 93 и 88 % соответственно. Высокие показатели выживаемости больных ИТКЛ достигнуты при применении высокодозной ХТ по программе «ЛБМ-04» с последующей ауто-ТГСК в первой линии терапии: 5-летние ОВ и БРВ составили 79 и 74 % соответственно. Показана положительная роль поддерживающей терапии АИТЛ: 5-летние ОВ и БСВ при ее проведении составили 75 и 49 % против 41 и 20 % в случае ее отсутствия. В протоколах лечения экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы в первой линии терапии применяли лучевую терапию, 5-летняя ОВ и БСВ составили 60 и 42 % соответственно. Оценена роль трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) при всех ПТКЛ: 5-летние ОВ и БСВ составили 82 и 58 % в сравнении с 67 и 49 % без ауто-ТГСК. Выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток даже при рецидивах заболевания показало ее эффективность: живы 9 из 11 больных, у них сохраняется ремиссия заболевания.

Ключевые слова: периферическая Т-клеточная лимфома, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, экстранодальная Т-клеточная лимфома, анапластическая крупноклеточная лимфома, интестинальные Т-клеточные лимфомы, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, леналидомид, брентуксимаб ведотин, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, киназа анапластической лимфомы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Для цитирования: Горенкова Л.Г., Мангасарова Я.К., Ковригина А.М., Кравченко С.К., Клебанова Е.Е., Багова М.О., Чабаяева Ю.А., Марголин О.В., Звонков Е.Е. Как я лечу периферические Т-клеточные лимфомы. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(1):89–103. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-89-103>

HOW I TREAT PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMAS

Gorenkova L.G.* , Mangasarova Ya.K., Kovrigina A.M., Kravchenko S.K., Klebanova E.E., Bagova M.O., Chabaeva Yu.A., Margolin O.V., Zvonkov E.E.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Peripheral T-cell lymphomas (PTCL) — a rare group of lymphoproliferative diseases characterized by an aggressive course and an unfavorable prognosis. The group is represented by heterogeneous nosological forms, in which standard treatment options lead to unsatisfactory results.

Aim: to present the protocols for the treatment of PTCL

Main findings. In total, 12 years of experience in the treatment of 724 patients with T-cell lymphomas (430 patients with primary cutaneous forms, 110 patients with leukemic variants and 184 with peripheral T-cell lymphomas) has been accumulated. The treatment results and therapeutic algorithms were analyzed. In the general group of patients, the 3-year overall survival (OS) and relapse-free survival (EFS) were 76 % and 70 %, respectively. The best treatment results were achieved in the groups of intestinal T-cell lymphoma, specifically (EATL), and angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL), anaplastic large cell ALK-positive lymphoma (ALCL ALK+), and the worst — in the group of ALCL ALK- (5-year EFS 31 %). High-dose chemotherapy under the NHL BFM-90 program in the treatment of ALK+ ALCL allows achieving 10-year OS and EFS 87 % and 84 %, respectively, but the less toxic CHOEP program was not inferior in effectiveness: 5-year OS and EFS amounted to 93 % and 88 %, respectively. High survival rates of patients with EATL were achieved with the use of high-dose chemotherapy according to the LB-M-04 program followed by auto-HSCT in the first line of therapy: 5-year OS and EFS amounted to 79 % and 74 %, respectively. The positive role of AITL maintenance therapy has been shown: 5-year OS and EFS during its implementation amounted to 75 % and 49 % versus 41 % and 20 % in the absence of it. In the protocols for the treatment of extranodal NK/T cell lymphoma, radiation therapy was used in the first line of therapy, 5-year OS and EFS were 60 % and 42 %, respectively. The role of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in all PTCL was evaluated: 5-year OS and EFS were 82 % and 58 % compared with 67 % and 49 % without auto-HSCT. The transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells (allo-HSCT), even in the treatment of relapses of the disease, has shown its effectiveness: 9 out of 11 patients are alive and remain in remission of the disease.

Keywords: peripheral T-cell lymphoma, angioimmunoblastic T-cell lymphoma, extranodal T-cell lymphoma, anaplastic large cell lymphoma, intestinal T-cell lymphomas, hematopoietic stem cell transplantation, lenalidomide, brentuximab vedotin, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation anaplastic lymphoma kinase

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: The study had no sponsorship.

For citation: Gorenkova L.G., Mangasarova Ya.K., Kovrigina A.M., Kravchenko S.K., Klebanova E.E., Bagova M.O., Chabaeva Yu.A., Margolin O.V., Zvonkov E.E. How I treat peripheral T-cell lymphomas. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(1):89–103 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-89-103>

Введение

Периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) — редкая группа лимфопролиферативных заболеваний, субстратом которых является зрелый (посттимический) активированный Т-лимфоцит [1]. Согласно классификации ВОЗ 2017 г. [2], Т-клеточные лимфомы разделены на 29 самостоятельных нозологических единиц. В 5 пересмотре классификации и междуна-

родном консенсусе 2022 г. внесены некоторые изменения, касающиеся в основном группы нодальных Т-клеточных лимфом с Tfh-фенотипом (табл. 1) [3]. Наиболее часто встречаемыми вариантами являются: периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная (ПТКЛн), 25,9% среди всех ПТКЛ, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) —

Таблица 1. Сравнение классификаций Т-клеточных лимфом 2018–2023 гг.
Table 1. Comparison of classifications of T-cell lymphomas 2018-2023 years

WHO-НАЕМ4 (2018)	ICC 2022	WHO-НАЕМ5 (2023)
Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз <i>T-cell prolymphocytic Leukemia</i>	Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз <i>T-cell prolymphocytic Leukemia</i>	Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз <i>T-cell prolymphocytic Leukemia</i>
Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов <i>T-cell Large Granular Lymphocytic Leukemia</i>	Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов <i>T-cell Large Granular Lymphocytic Leukemia</i>	Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов <i>T-cell Large Granular Lymphocytic Leukemia</i>
Агрессивный НК-лейкоз <i>Aggressive NK-cell Leukemia</i>	Агрессивный НК-лейкоз <i>Aggressive NK-cell Leukemia</i>	Агрессивный НК-лейкоз <i>Aggressive NK-cell Leukemia</i>
Т-клеточный лейкоз / лимфома взрослых <i>Adult T-Cell Leukemia / Lymphoma</i>	Т-клеточный лейкоз / лимфома взрослых <i>Adult T-Cell Leukemia / Lymphoma</i>	Т-клеточный лейкоз / лимфома взрослых <i>Adult T-Cell Leukemia / Lymphoma</i>
Хронические НК-клеточные лимфопролиферативные заболевания <i>Chronic NK cell lymphoproliferative diseases</i>	Хронические НК-клеточные лимфопролиферативные заболевания <i>Chronic NK cell lymphoproliferative diseases</i>	НК-лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов <i>NK leukemia of large granular lymphocytes</i>
Интестинальные Т-клеточные лимфомы / Intestinal T-cell lymphoma		
Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией <i>Enteropathy-associated T-cell lymphoma</i>	Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией <i>Enteropathy-associated T-cell lymphoma</i>	
-	Тип II рефрактерной целиакии <i>Type II refractory celiac disease</i>	-
Мономорфный эпителиотропный тип интестинальной Т-клеточной лимфомы <i>Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma</i>	Мономорфный эпителиотропный тип интестинальной Т-клеточной лимфомы <i>Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma</i>	Мономорфный эпителиотропный тип интестинальной Т-клеточной лимфомы <i>Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma</i>
Индолентные Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания желудочно-кишечного тракта <i>Indolent T-cell lymphoproliferative diseases of the gastrointestinal tract</i>	Индолентные клональные Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания желудочно-кишечного тракта <i>Indolent T-cell lymphoproliferative diseases of the gastrointestinal tract</i>	Индолентная Т-клеточная лимфома желудочно-кишечного тракта <i>Indolent T-cell lymphoma of the gastrointestinal tract</i>
-	Индолентные НК-лимфопролиферативные заболевания желудочно-кишечного тракта <i>Indolent NK-lymphoproliferative diseases of the gastrointestinal tract</i>	
Интестинальная Т-клеточная лимфома, неспецифицированная <i>Intestinal T-cell lymphoma, unspecified</i>	Интестинальная Т-клеточная лимфома, неспецифицированная <i>Intestinal T-cell lymphoma, unspecified</i>	Интестинальная Т-клеточная лимфома, неспецифицированная <i>Intestinal T-cell lymphoma, unspecified</i>
Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома <i>Hepatosplenic T-Cell Lymphoma</i>	Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома <i>Hepatosplenic T-Cell Lymphoma</i>	Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома <i>Hepatosplenic T-Cell Lymphoma</i>
Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома и другие нодальные лимфомы с Tfh фенотипом <i>Angioimmunoblastic T-cell lymphoma and other nodal lymphomas with a Tfh phenotype:</i> - ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома <i>- angioimmunoblastic T-cell lymphoma;</i> - фолликулярная Т-клеточная лимфома <i>- follicular T-cell lymphoma;</i>	Т-клеточная лимфома из фолликулярных хелперов <i>Follicular helper T-cell lymphoma:</i> - ангиоиммунобластный тип <i>- angioimmunoblastic type;</i> - фолликулярный тип <i>- follicular type;</i>	Нодальная Т-клеточная лимфома из фолликулярных хелперов <i>Nodal follicular helper T-cell lymphoma:</i> - ангиоиммунобластный тип <i>- angioimmunoblastic type;</i> - фолликулярный тип <i>- follicular type;</i>
- нодальная Т-клеточная лимфома с Tfh фенотипом <i>- nodal T-cell lymphoma with Tfh phenotype</i>	- неспецифицированная <i>- unspecified</i>	- неспецифицированная <i>- unspecified</i>
-	-	Другие периферические Т-клеточные лимфомы <i>Other peripheral T-cell lymphomas</i>

Таблица 2. Продолжение
 Table 2. Continuation

WHO-НАЕМ4 (2018)	ICC 2022	WHO-НАЕМ5 (2023)
Анапластическая крупноклеточная ALK-позитивная лимфома <i>Anaplastic large cell ALK-positive lymphoma</i>	Анапластическая крупноклеточная ALK-позитивная лимфома <i>Anaplastic large cell ALK-positive lymphoma</i>	Анапластическая крупноклеточная ALK-позитивная лимфома <i>Anaplastic large cell ALK-positive lymphoma</i>
Анапластическая крупноклеточная ALK-негативная лимфома <i>Anaplastic large cell ALK-negative lymphoma</i>	Анапластическая крупноклеточная ALK-негативная лимфома <i>Anaplastic large cell ALK-negative lymphoma</i>	Анапластическая крупноклеточная ALK-негативная лимфома <i>Anaplastic large cell ALK-negative lymphoma</i>
Имплант-ассоциированная анапластическая крупноклеточная лимфома <i>Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma</i>	Имплант-ассоциированная анапластическая крупноклеточная лимфома <i>Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma</i>	Имплант-ассоциированная анапластическая крупноклеточная лимфома <i>Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma</i>
ЭБВ+ Т- и НК-клеточные лимфопролиферативные заболевания детей: <i>EBV+ T- and NK-cell lymphoproliferative diseases of children:</i> - вакциноформные лимфопролиферативные заболевания типа гидроа; <i>hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative diseases;</i> - серьезный укус насекомых; <i>serious insect bite;</i> - хроническая активная ЭБВ-инфекция Т- и НК-клеточный тип, системная форма; <i>chronic active EBV infection T- and NK-cell type, systemic form;</i> - системная ЭБВ+ Т-клеточная лимфома детей <i>systemic EBV+ T-cell lymphoma of children</i>	ЭБВ+ Т- и НК-клеточные лимфопролиферативные заболевания детей: <i>EBV+ T- and NK-cell lymphoproliferative diseases of children:</i> - вакциноформные лимфопролиферативные заболевания типа гидроа; <i>hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative diseases;</i> - серьезный укус насекомых; <i>serious insect bite;</i> - хроническое активное ЭБВ-заболевание Т- и НК-клеточный тип, системная форма; <i>chronic active EBV infection T- and NK-cell type, systemic form;</i> - системная ЭБВ+Т-клеточная лимфома детей <i>systemic EBV+ T-cell lymphoma of children</i>	ЭБВ+ Т- и НК-клеточные лимфопролиферативные заболевания и лимфомы у детей: <i>EBV+ T- and NK-cell lymphoproliferative diseases of children:</i> - вакциноформные лимфопролиферативные заболевания типа гидроа; <i>hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative diseases;</i> - серьезный укус насекомых; <i>serious insect bite;</i> - хроническое активное ЭБВ-заболевание; <i>chronic active EBV disease;</i> - системная ЭБВ+ Т-клеточная лимфома детей <i>systemic EBV+T-cell lymphoma of children</i>
-	-	ЭБВ+ НК/Т-клеточная лимфома <i>EBV+ NK/T-cell lymphoma</i>
Первичная ЭБВ+ нодальная Т-или НК-клеточная лимфома <i>Primary EBV + nodal T or NK cell lymphoma</i>	Первичная ЭБВ+ нодальная Т/НК-клеточная лимфома <i>Primary EBV + nodal T/NK cell lymphoma</i>	ЭБВ+ нодальная Т-или НК-клеточная лимфома <i>EBV+nodal T or NK cell lymphoma</i>
Экстранодальная Т/НК-клеточная лимфома <i>Extranodal NK/T-Cell Lymphomas</i>	Экстранодальная Т/НК-клеточная лимфома <i>Extranodal NK/T-Cell Lymphomas</i>	Экстранодальная Т/НК-клеточная лимфома <i>Extranodal NK/T-Cell Lymphomas</i>

18,5%, экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип — 10,4%, анапластическая крупноклеточная лимфома, экспрессирующая киназу анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase-ALK) (АККЛ ALK+) — 6,6% и ALK-негативная — 5,5%, интестинальные Т-клеточные лимфомы (ИТКЛ) — 4,7%.

Изучение патогенеза Т-клеточных лимфом позволило выявить и обозначить диагностически значимые молекулярные маркеры (табл. 2) [4]. Большинство Т-клеточных лимфом имеют агрессивный характер течения и неблагоприятный прогноз. В настоящее время остается множество нерешенных терапевтических проблем.

Во-первых, это неэффективная стандартная терапия индукции при ПТКЛн: курсы «СНОР» позволя-

ют добиться не более 30% 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) [5]. Добавление брентуксимаб ведотина в терапию первой линии позволило улучшить результаты лечения. При сочетании брентуксимаб ведотина с химиотерапией (ХТ) при медиане наблюдения 47,6 мес. 5-летняя выживаемость без прогрессии (ВБП) составила 51,4% по сравнению с 43% при ХТ без брентуксимаба [6, 7]. По данным многоцентровых рандомизированных исследований [8, 9], проведение любых курсов высокодозной ХТ не привело к увеличению БСВ и безрецидивной выживаемости (БРВ), снизив при этом медиану общей выживаемости (ОВ) за счет увеличения токсического эффекта.

Во-вторых, это выбор метода лечения АККЛ ALK+ между исторически доказанной высокодозной ХТ

и менее интенсивной ХТ. Исследование сравнительной эффективности терапии АККЛ ALK+ курсами «СНОР» и курсами «СНОЕР» показало высокую эффективность последней программы лечения: 3-летняя БСВ в группе больных АККЛ ALK+ моложе 60 лет с нормальной активностью лактатдегидрогеназы (ЛДГ) составила 91 % [10].

У детей, подростков и молодых взрослых в терапии АККЛ ALK+ применяют высокодозные программы терапии. В исследовании, в котором оценивали эффективность протокола «NHL BFM-90», была выделена отдельная ветвь для АККЛ, в которой в рамках этого протокола 5-летняя БСВ составила 73–100 % в зависимости от стадии заболевания [11, 12]. С целью уменьшения серьезных побочных эффектов были усовершенствованы протоколы ХТ, редуцированы доза и продолжительность введения метотрексата и создан унифицированный международный протокол «ALCL 99», являющийся в настоящее время стандартом первой линии терапии АККЛ ALK+ у детей, подростков и молодых взрослых [13–15].

В-третьих, это понимание обоснованности выделения новых терапевтических алгоритмов для нодальной Т-клеточной лимфомы с Tfh фенотипом (АИТЛ). При применении режимов короткоимпульсного воздействия, включавших антрациклиновые антибиоти-

ки, плато 5-летней ОВ было возможно достичь не более чем в 30 %, а в случае развития рецидива и/или рефрактерного течения заболевания вероятность достижения второй полной ремиссии (ПР) составила не более 20 % [16]. Отсутствуют рекомендации по необходимости проведения поддерживающей терапии и чем ее проводить. Ориентируясь на особенности гистоархитектоники опухолевого субстрата, препараты с иммуномодулирующим и антиангиогенным действием возможно рассматривать как потенциально эффективные агенты, а для больных старшей возрастной группы с высоким индексом коморбидности возможно даже использование леналидомида в монорежиме в первой линии терапии [17–20].

В-четвертых, группа интестинальных Т-клеточных лимфом (Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией, мономорфный эпителиотропный тип интестинальной Т-клеточной лимфомы) встречается крайне редко и относится к категории самых неблагоприятных форм ПТКЛ. При исследовании мутаций гена *p53* в общей группе Т-клеточных лимфом ИТКЛ занимают первое место по частоте выявленных случаев мутаций гена (до 60 %). Доля вылеченных больных в результате терапии «СНОР» составила не более 10 % [21]. Однако зачастую ИТКЛ включают в протоколы лечения общей группы Т-клеточных лимфом, не ак-

Таблица 2. Ландшафт молекулярной диагностики Т-клеточных лимфом
Table 2. Landscape of molecular diagnostics of T-cell lymphomas

Нозологическая форма <i>Nosological form</i>	Цитогенетические исследования <i>Cytogenetic analysis</i>	Молекулярные исследования <i>Molecular analysis</i>
АККЛ ALK+ <i>ALCL ALK+</i>	Перестройки гена ALK <i>ALK gene rearrangements</i>	Мутации NOTCH1 <i>NOTCH1 mutations</i>
АККЛ ALK- <i>ALCL ALK-</i>	Перестройка гена DUSP22 Перестройка гена TP63 Делеции P53 и PRDM1 <i>DUSP22 gene rearrangement</i> <i>TP63 gene rearrangement</i> <i>P53 and PRDM1 deletions</i>	Мутации JAK1 JAK3 STAT3 и MSC <i>JAK1 mutations</i> <i>JAK3</i> <i>STAT3 and MSC</i>
Нодальные Tfh-лимфомы <i>Nodal Tfh-lymphomas</i>	t(5;9)(q33;q32)	Мутации RHOA, TET2, IDH2, DNMT3 <i>Mutations RHOA, TET2, IDH2, DNMT3</i>
ПТКЛ, NOS Два подтипа PTCL, NOS <i>Two subtypes:</i>		
ТВХ21		Мутации TET1, TET3 and DNMT3A <i>Mutations TET1, TET3 and DNMT3A</i>
GATA3	Делеции P53 Перестройки MYC <i>TP63 gene rearrangement</i> <i>MYC gene rearrangements</i>	Мутации TP53, PRDM1, STAT3 <i>Mutations TP53, PRDM1, STAT3</i>
Нодальные EBV+ Т- и NK-клеточные лимфомы <i>Nodal EBV+ T- and NK-cell lymphomas</i>	Потеря 14q11.2 <i>Loss 14q11.2</i>	Геномная нестабильность <i>Genomic instability</i> PD-L1 upregulation Downregulation of EBV Микро-РНК TET2, PIK3CD, DDX3X <i>Micro-RNA TET2, PIK3CD, DDX3X</i> Мутации STAT3 <i>Mutations STAT3</i>

центрируя на особенности данной формы хорошо отвечать на высокодозную ХТ.

Один из значимых аспектов терапевтического алгоритма — это место, необходимость и эффективность трансплантации как аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), так и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В исследование норвежской группы по изучению лимфом (Nordic Lymphoma Group) были включены 160 больных Т-клеточными лимфомами (кроме АККЛ ALK+), получивших лечение по протоколу, включавшему 6 курсов «СНОЕР-14» и ауто-ТГСК. Пятилетняя ОВ составила 51 %, 5-летняя БРВ — 44 %. Лучшие результаты были получены у больных АККЛ ALK-: 3-летняя ОВ составила 70 %, 3-летняя беспрогрессивная выживаемость (БПВ) — 60 % [22].

Еще одно многоцентровое проспективное исследование эффективности ауто-ТГСК, выполняемой в первой ремиссии у больных Т-клеточными лимфомами, проведено в Германии. В исследование были включены 83 больных. Протокол лечения включал в себя 6 курсов «СНОР-21», 2 курса «ДЕХА-ВЕАМ» и ауто-ТГСК. 3-летняя ОВ составила 48 %. Лишь 55 (66 %) из 83 больных выполнена ауто-ТГСК, в остальных случаях констатировали прогрессию заболевания на этапе индукции. В группе ауто-ТГСК 3-летняя ОВ составила 71 %, в группе больных, которым ауто-ТГСК не проводили, — 11 %. У 8 из 15 больных с частичной ремиссией (ЧР) удалось получить полный ответ после ауто-ТГСК [23]. Однако эти исследования имеют нерандомизированный характер, в них было включено малое число больных.

Алло-ТГСК при нодальных Т-клеточных лимфомах в основном проводят при лечении рецидивов/рефрактерности после ауто-ТГСК. По данным метаанализа

исследований, посвященных алло-ТГСК, возможность достигнуть 5-летнюю ОВ и БПВ составила 51 и 45 % соответственно, что свидетельствует о потенциальной эффективности и значимости алло-ТГСК. Поэтому в настоящее время при некоторых нозологических формах нодальных Т-клеточных лимфом выполнение алло-ТГСК необходимо смещать на более ранние сроки, в первую линию терапии [24].

Предпринимаются попытки улучшения результатов лечения Т-клеточных лимфом интеграцией потенциально эффективных нехимиотерапевтических препаратов с приемлемым профилем токсичности в курсы стандартной ХТ (табл. 3). На основании собственного опыта на большой когорте больных нами предпринята попытка получить ответить на нижеобозначенные вопросы.

Какие были больные?

За 12 лет наблюдения рекрутированы 184 больных нодальными Т-клеточными лимфомами со следующими нозологическими формами: в 28,8 % случаев верифицирован диагноз АИТЛ, в 27,1 % — АККЛ ALK+, в 24,5 % — АККЛ ALK-, в 9,2 % — ПТКЛн, в 6,5 % — экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, в 3,8 % — ИТКЛ (рис. 1).

Как лечим больных периферической Т-клеточной лимфомой неспецифицированной

Учитывая неудовлетворительные результаты применения стандартных режимов ХТ для лечения ПТКЛн, в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было инициировано проспективное исследование по оценке эффективности индукционных курсов ХТ по программе «СНОЕР» с леналидомидом и консоли-

Таблица 3. Новые направления в лечении нодальных Т-клеточных лимфом
Table 3. New directions in the treatment of nodal T-cell lymphomas

Агент Agent	Эффективность Efficacy	Преимущественная нозологическая форма ТКЛ Predominant nosological form of TCL
СНОР + Белинонат CHOP + Belinostat	ОО 46 % OR 46 %	Все / All
СНЕР + BV	ОО 94 % OR 94 %	АККЛ ALK-, АККЛ ALK+/ ALCL ALK-, ALCL ALK+
СНОР + ромидепсин CHOP + romidepsin	ОО 89 %, ЧР 67 %, ПР 9 % OR 89 %, PR 67 %, CR 19 %	ПТКЛ, нодальные Tfh-лимфомы PTCL, nodal Tfh-form
СНОЕР + леналидомид CHOP + lenalidomid	ОО 86 %, ПР 38 % OR 86 %, CR 38 %	ПТКЛ, нодальные Tfh-лимфомы PTCL, nodal Tfh-form
5-aza- + СНОР	2-летняя БСВ 68,4 % 2-year EFS 68,4 %	Нодальные Tfh-лимфомы (76,1 %) Nodal Tfh-lymphomas
Дувелисиб / Duvelisib	ОО / OR 67 %	ПТКЛ / PTCL
Кризотиниб / Crizotinib	ОО / OR 67 %	АККЛ ALK+ ALCL ALK+
Valemetostat	ОО / OR 57 %	Нодальные Tfh-лимфомы Nodal Tfh-lymphomas

Примечания: ОО — общий ответ, ЧР — частичная ремиссия, ПР — полная ремиссия.
Notes: OR — overall response, EFS — event-free survival, PR — partial remission, CR — complete remission.

дацией ауто-ТГСК. В исследование включено 17 больных. Почему был выбран именно такой индукционный режим? В нескольких сериях проспективных рандомизированных исследований, выполненных немецкой группой DSHNHL, продемонстрировано улучшение результатов лечения при добавлении этопозиды к курсам «СНОР» у больных моложе 60 лет, особенно с нормальной активностью ЛДГ. Применение данного режима терапии позволило добиться более высокой частоты ПР (88 % против 79 % в группе получавших лечение по схеме «СНОР») и ВВП (69 и 58 % соответственно) [10, 25]. Далее перед нами встал вопрос о добавлении к режиму «СНОЕР» потенциально эффективно-го препарата с нехимиотерапевтической активностью. Одним из таких препаратов в эпоху до таргетной терапии был иммуномодулирующий антиангиогенный агент леналидомид. С 2010 г. проведены единичные исследования по применению леналидомида для лечения рефрактерных форм Т-клеточных лимфом, по данным которых показана его потенциальная эффективность. В исследовании «ЕХРЕСТ» в группе больных ПТКЛн с рефрактерным течением в результате монотерапии леналидомидом было получено около 20 % общих ответов и в 30 % случаев — стабилизация. Во 2 фазе исследования была изучена эффективность монотерапии леналидомидом у больных с рецидивами Т-клеточных лимфом, которым были проведены несколько предшествующих линий лечения, в том числе ауто-ТГСК. Общий ответ составил 26 %, медиана продолжительности ответа — 13 месяцев [17, 18].

Результаты применения леналидомида в комбинации с индукционным курсом «СНОЕР» в нашем исследовании отличаются от данных литературы. При проведении терапии «СНОЕР + Лена» с последующей ауто-ТГСК, 2-летняя ОВ составила 75 %, тогда как БРВ — 57 %. Примечательно, что большинство рецидивов были ранние, возникали в течение первых 1,5–2 лет. Таким образом, неудачи терапии были связаны с развитием ранних рецидивов, в связи с чем в текущий протокол внесены изменения — добавлена таргетная терапия брентуксимабом ведотином и поддерживающая терапия леналидомидом в течение 2 лет после завершения ауто-ТГСК.

Как я лечу АККЛ ALK+ у взрослых больных

Длительный опыт использования высокодозной программы «NHL BFM-90» в лечении АККЛ ALK+ у взрослых больных показал ее высокую эффективность: 10-летняя ОВ и БРВ составили 83 и 79 % соответственно [26, 27]. Однако высокодозная программа лечения имеет определенные недостатки. При использовании протокола «NHL BFM-90» у взрослых больных тяжелые инфекционные осложнения (сепсис, пневмония) отмечались в 16 % случаев, стоматиты 3–4 степени — в 46 %, некротическая энтеропатия — в 26 %. У 30 %

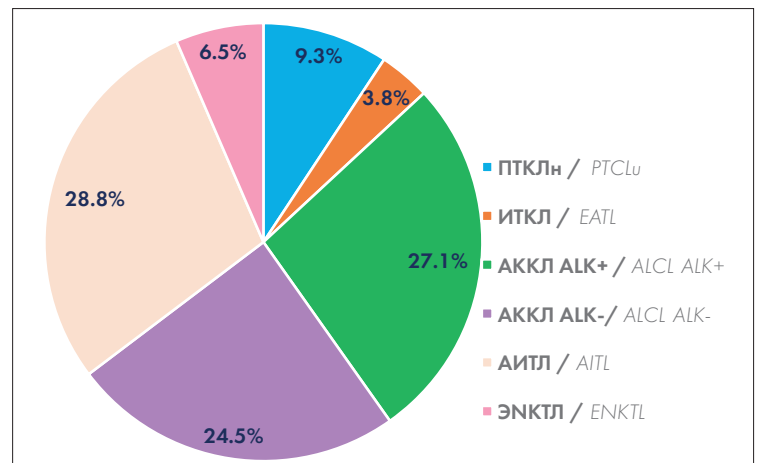


Рисунок 1. Распределение по нозологическим формам нодальных Т-клеточных лимфом

ПТКЛн — периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная, ИТКЛ — интестинальная Т-клеточная лимфома, АККЛ — анапластическая крупноклеточная лимфома, ЭНКТЛ — экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома

Figure 1. Distribution by nosological forms of Nodal T-cell lymphomas

PTCLu — Peripheral T-cell lymphoma unspecified, EATL — Enteropathy-associated T-cell lymphoma, ALCL — anaplastic large cell ALK-positive lymphoma, AITL angioimmunoblastic T-cell lymphoma, ENKTL — Extranodal NK/T-Cell lymphoma

больных после ХТ отмечалась потребность в проведении заместительной трансфузионной терапии [28, 29].

В исследовании немецких авторов [10] было показано преимущество лечения взрослых больных АККЛ ALK+ по программе «СНОЕР»: 5-летняя БСВ составила более 90 %. Нами было инициировано проспективное рандомизированное исследование по сравнению эффективности высокодозной программы «NHL BFM-90» и «СНОЕР» в первой линии терапии взрослых больных АККЛ ALK+. Критериями включения в исследование были впервые выявленное заболевание, подтвержденный диагноз АККЛ ALK+, возраст от 18 до 65 лет, ECOG статус <4. Включенные в исследование больные, в соответствии с блочной рандомизацией, были распределены на две ветви: лечение по программе «СНОЕР» и по программе «NHL BFM-90». В ветви рандомизации по программе «СНОЕР» больные ($n = 11$) имели распространенные стадии заболевания и другие прогностически неблагоприятные факторы (вовлечение мягких тканей, нейтролейкемия, поражение костного мозга), тем не менее, за исключением одного больного с первично рефрактерным течением болезни, у остальных была достигнута (в среднем за 6,5 мес. [95 % доверительный интервал (ДИ) 4,9–8,0 мес.]) длительная ПР. В ветви рандомизации по программе «NHL BFM-90» ($n = 12$) больные имели такие прогностически неблагоприятные факторы, как вовлечение костного мозга и кожи, генерализованные стадии заболевания. Ввиду токсичности высокодозной программы полностью 6 курсов ХТ удалось выполнить лишь у 9 из 12 больных. У 3 больных пришлось прервать лечение после 3–4 циклов и провести менее интенсивное воздействие (курсы «СНОЕР»).

При анализе промежуточных результатов проспективного рандомизированного сравнительного исследования эффективности программ «NHL-BFM-90» и «СНОЕР» у ранее не получавших лечения взрослых больных АККЛ ALK+ была установлена сопоставимость эффективности сравниваемых программ по достижению и сохранению противоопухолевого ответа (при медиане длительности наблюдения около 3 лет и сроках наблюдения от 10 до 68 мес.). Для программы «СНОЕР» ОВ и БСВ составили 91 %, протокол выполнен у всех больных. Для программы «NHL BFM-90» ОВ и БСВ составили 100 %, ПР достигнута у всех больных, однако протокол из-за токсичности полностью выполнен у 9 из 12 больных. ОВ и БСВ сравниваемых программ были сопоставимы и статистически значимо не различались (рис. 2).

Таким образом, для большинства больных АККЛ ALK+ приемлемой по эффективности и невысокой токсичности является программа «СНОЕР». Применение высокодозной ХТ, в том числе по протоколу «NHL BFM-90», следует рассматривать как пациент-ориентированную терапию при наличии предикторов неблагоприятного прогноза (высокий Международный прогностический индекс, вовлечение прогностически неблагоприятных экстранодальных локализаций, наличие минимальной остаточной болезни) [1].

Применение высокодозной ХТ по аналогии с АККЛ ALK+ в лечении АККЛ ALK- не показало значимо хороших результатов: 5-летняя ОВ и БСВ составили 49 и 31 % соответственно. Внедрение в первую линию терапии таргетных препаратов как в курсы стандартной ХТ («СНОЕР»), так и высокодозной ХТ («mNHL BFM-90») в разы увеличило эффективность терапевтических протоколов при данной нозологической форме: общий ответ (ОО) 94% за счет полной ремиссии (ПР) [30, 31].

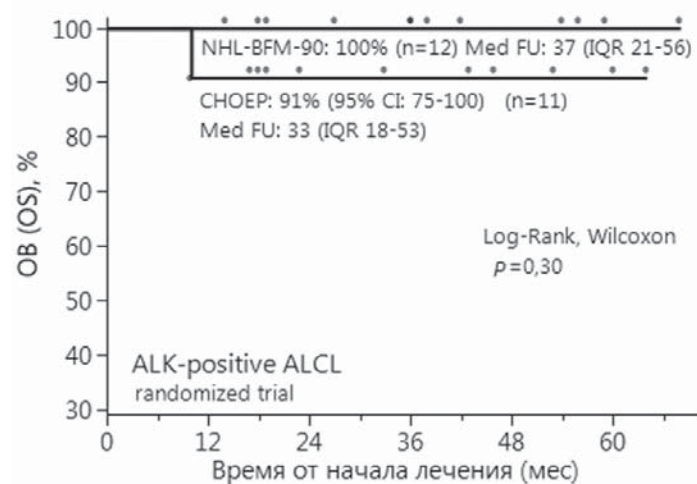


Рисунок 2. ОВ с доверительным интервалом (ДИ) и медианой периода наблюдения (Med FU) с межквартильным размахом (IQR) больных (n = 23) с АККЛ ALK+ в зависимости от программы лечения (в рандомизированном исследовании)
Figure 2. Overall survival (OS) with confidence interval (CI) and median follow-up period (Med FU) with interquartile range (IQR) of patients (n = 23) with ALK+ ALCL depending on the treatment program (in a randomized trial)

Как я лечу больных ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой

Более чем 7 лет назад в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России был инициирован пилотный протокол длительного интермиттирующего воздействия малыми дозами цитостатиков (изначально протокол «ОЛЛ-2009», который впоследствии адаптирован под АИТЛ и получил название «RAITL-2017») [32]. В исследование был включен 31 больной, 5-летняя ОВ и БРВ составили 76 и 43 % соответственно, максимальный срок наблюдения — 8 лет.

По сравнению с другими формами нодальных Т-клеточных лимфом АИТЛ является одной из самых сложно диагностируемых, а также сложно контролируемых лимфом при применении стандартных режимов ХТ. В исследовании «ECHELON-2» при анализе показателей выживаемости в зависимости от нозологической формы АИТЛ оказалась единственным вариантом, при котором не было отмечено преимуществ при добавлении в первую линию терапии брентуксимаб ведотина: 5-летняя БСВ в группе «А-СНР» составила 26 % против 48,1 % в группе «СНОР» [7].

Одной из новых опций терапии АИТЛ в рамках проводимого протокола явилось применение поддерживающей терапии после завершения индукционной и консолидирующей программ. Поддерживающая терапия включала в себя применение малых доз метотрексата или леналидомида. При анализе результатов лечения отмечено положительное влияние поддерживающей терапии: 5-летняя ОВ и БСВ составили 75 и 49 % при проведении поддерживающей терапии по сравнению с 41 и 20 % в случаях, когда ее не проводили (рис. 3). Таким образом, применение нестандартных протоколов лечения по программе, в которой принципом лечения является постоянное интермиттирующее воздействие, приводит к улучшению результатов терапии в сравнении со стандартно применяемыми режимами ХТ.

Углубленное изучение патогенеза АИТЛ позволило выдвинуть гипотезу о том, что АИТЛ и миелодиспластический синдром имеют единую клетку-предшественницу и, как следствие, идентичные мутации, в том числе мутации TET2. Экстраполируя эти данные на практику, разрабатывают протоколы лечения с включением гипометилирующих препаратов, и снова подтверждается обоснованное применение поддерживающей терапии после завершения индукционного лечения [33, 34].

Как я лечу больных интестинальными Т-клеточными лимфомами

Эскалация терапии ИТКЛ с использованием высоких доз метотрексата и ауто-ТГСК показала свою высокую эффективность: 5-летняя ОВ достигла 60 %

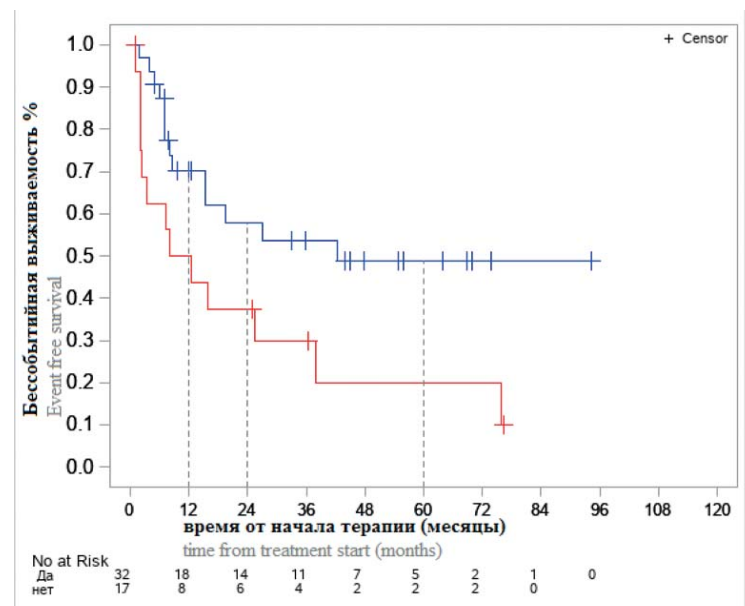
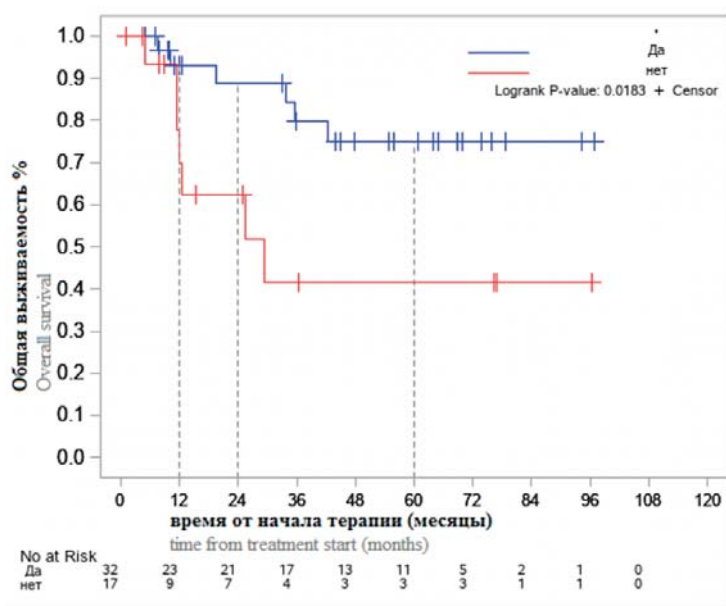


Рисунок 3. ОВ и БСВ больных АИТЛ в зависимости от наличия или отсутствия поддерживающей терапии

Figure 3. Overall survival (OS) and event-free survival of patients with AITL depending on the presence or absence of maintenance therapy

[35–41]. Результаты протокола по программе «ЛБ-М-04» [42] с последующей ауто-ТГСК в первой линии терапии определили высокую эффективность данного протокола ($n = 12$): у 100% больных получена ПР заболевания, 5-летняя ОВ и БРВ составили 79 и 74% соответственно, медиана БСВ — 46,2 месяца (рис. 4). Проведенное оперативное вмешательство до верификации диагноза приводило к значимому утяжелению соматического статуса больных и невозможности выполнения протокола лечения из-за серьезных постцистатических осложнений. Недостатком наших данных является небольшая выборка больных.

Результаты применения ауто-ТГСК и алло-ТКМ в лечении периферических Т-клеточных лимфом

Был проведен анализ для оценки преимущества выполнения или невыполнения ауто-ТГСК в общей группе ПТКЛ. Прототипом этого исследования явился эксплораторный анализ в рамках проспективного рандомизированного исследования «ESCHELON-2», в котором были выделены 2 группы больных, у которых получена ПР или ЧР на первых этапах терапии. У больных, которым проведена консолидация ауто-ТГСК, получена ВБП 76% в сравнении с 31% у больных, которым ауто-ТГСК в качестве консолидации не выполнена [7]. В нашем исследовании при всех ПТКЛ 5-летняя ОВ и БСВ у больных с ауто-ТГСК составили 82 и 58% против 67 и 49% — без ауто-ТГСК (рис. 5). Алло-ТГСК выполнена у 11 больных с разными нозологическими формами, преимущественно во второй линии терапии (рецидивы/прогрессии). Живы в ремиссии заболевания 9 из 11 больных, а 2 больных умерли в ранние сроки от основного за-

болевания (статус до трансплантации — прогрессия). Аспекты, которые удалось оптимизировать, а также обозначить будущие перспективы терапии, представлены на рисунках 6 и 7.

Лечение ПТКЛн предполагает интеграцию новых таргетно-эпигенетических препаратов в состав системной ХТ с выполнением ауто-ТСКК в первой линии лечения (протокол «R-BV-CHER+ауто-ТСКК»). Однако внутри группы ПТКЛ существует когорта больных (молодой возраст, распространенные стадии заболевания, GATA3-подтип лимфомы), у которых имеются показания к выполнению алло-ТГСК в первой ремиссии заболевания. В перспективе необходи-

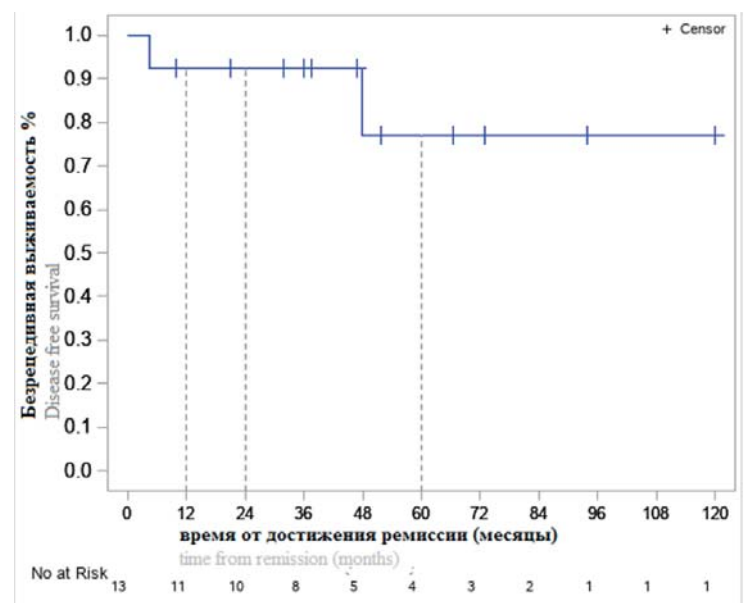


Рисунок 4. БРВ больных кишечными Т-клеточными лимфомами при применении высокодозной ХТ + ауто-ТГСК

Figure 4. Relapse-free survival (RFS) of patients with intestinal T-cell lymphomas when used HCT + auto-HSCT

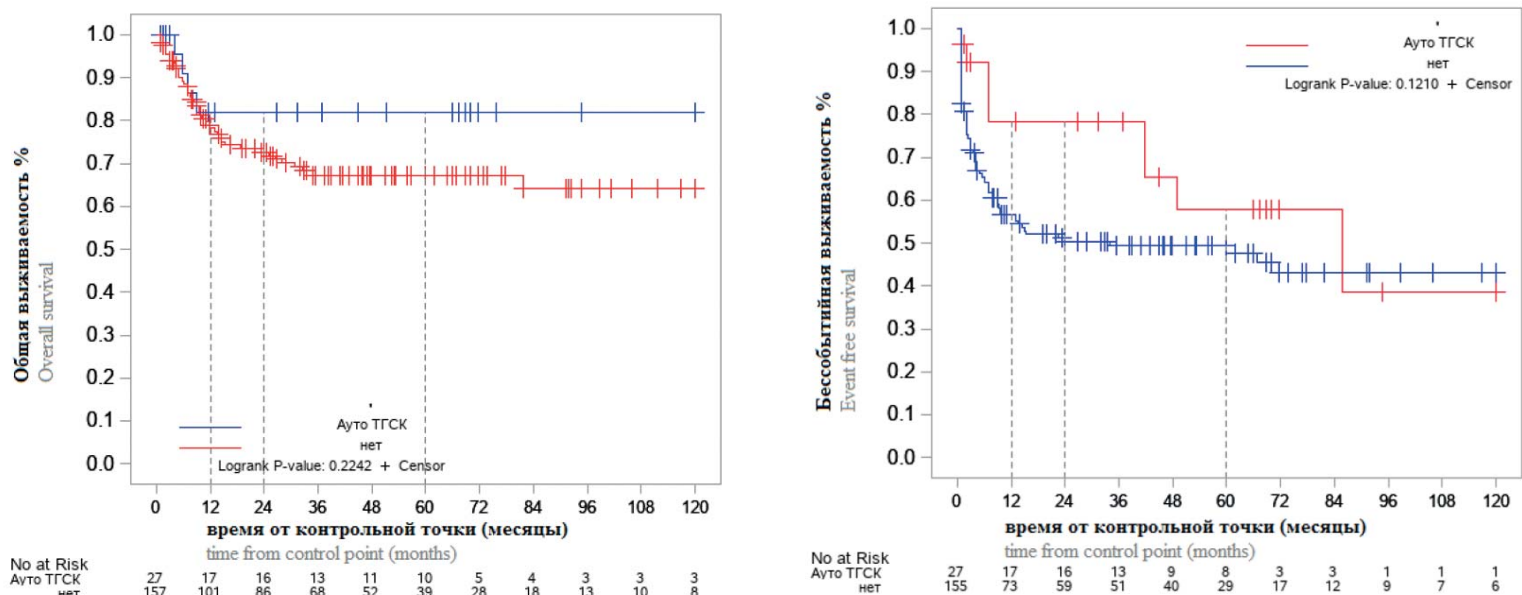


Рисунок 5. ОВ и БСВ больных в общей группе ПТКЛ в зависимости от наличия или отсутствия ауто-ТГСК как этапа терапии
Figure 5. OS and EFS of patients in the general PTCL group depending on the presence or absence of auto-HSCT as a stage of therapy

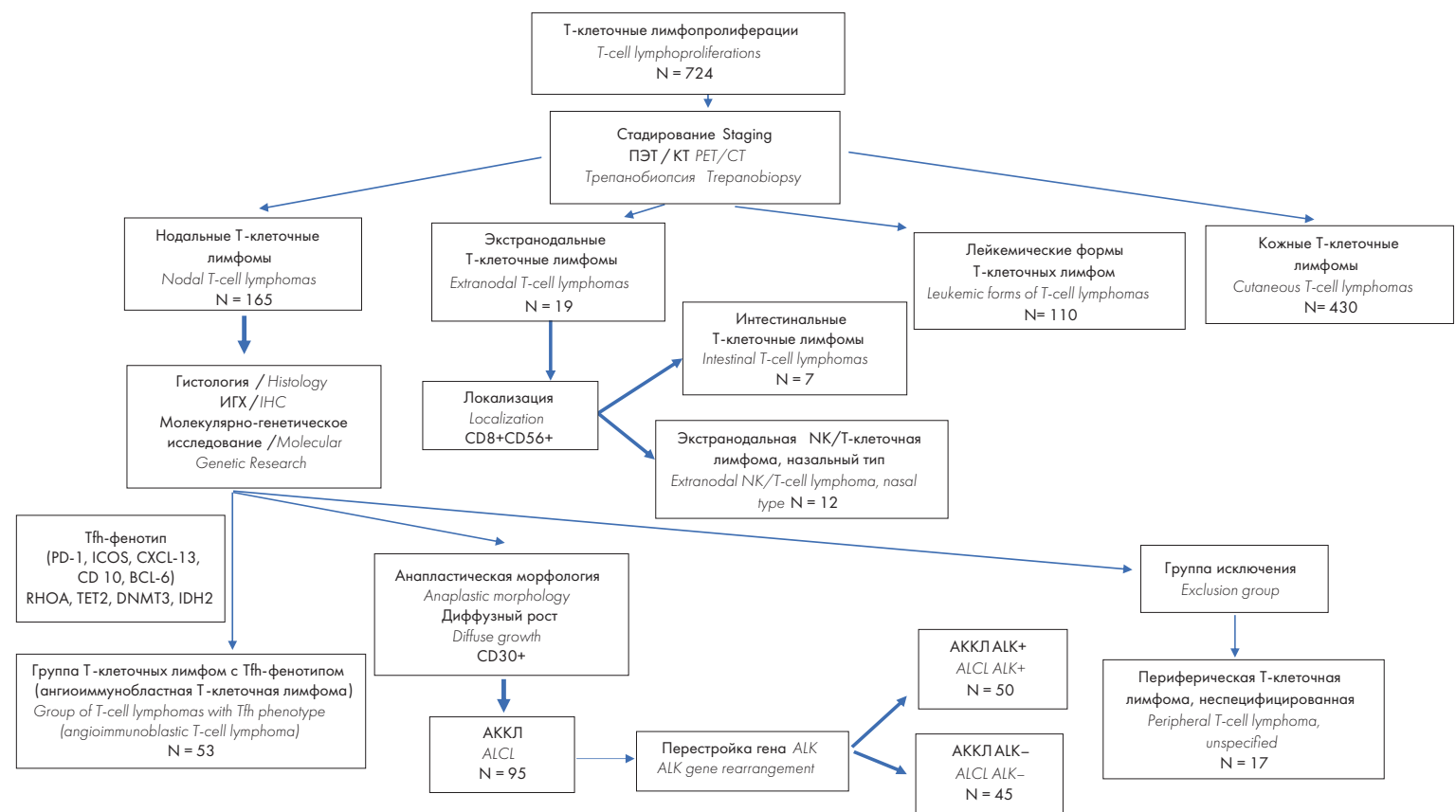


Рисунок 6. Схема дифференцированной диагностики нодальных Т-клеточных лимфом
Figure 6. Flowchart of differentiated diagnosis of nodal T-cell lymphomas

мо разделение ПТКЛ на два молекулярных подтипа (GATA3+ и TBX21+) и включение новых препаратов в схему лечения согласно патогенетическому профилю заболевания.

Первое в мировой и российской практике проспективное рандомизированное исследование по сравнительной эффективности терапии АККЛ ALK+ взрослых в промежуточном анализе показало отсутствие

превосходства высокодозной ХТ по сравнению с программой «СНОЕР». Однако необходимо рекрутировать большее количество больных в данный протокол и увеличить сроки наблюдения.

Для оптимизации терапии АИТЛ важную роль сыграло добавление поддерживающей терапии по аналогии с лечением острых лимфобластных лейкозов, в том числе с использованием иммуномодуляторов (ленали-

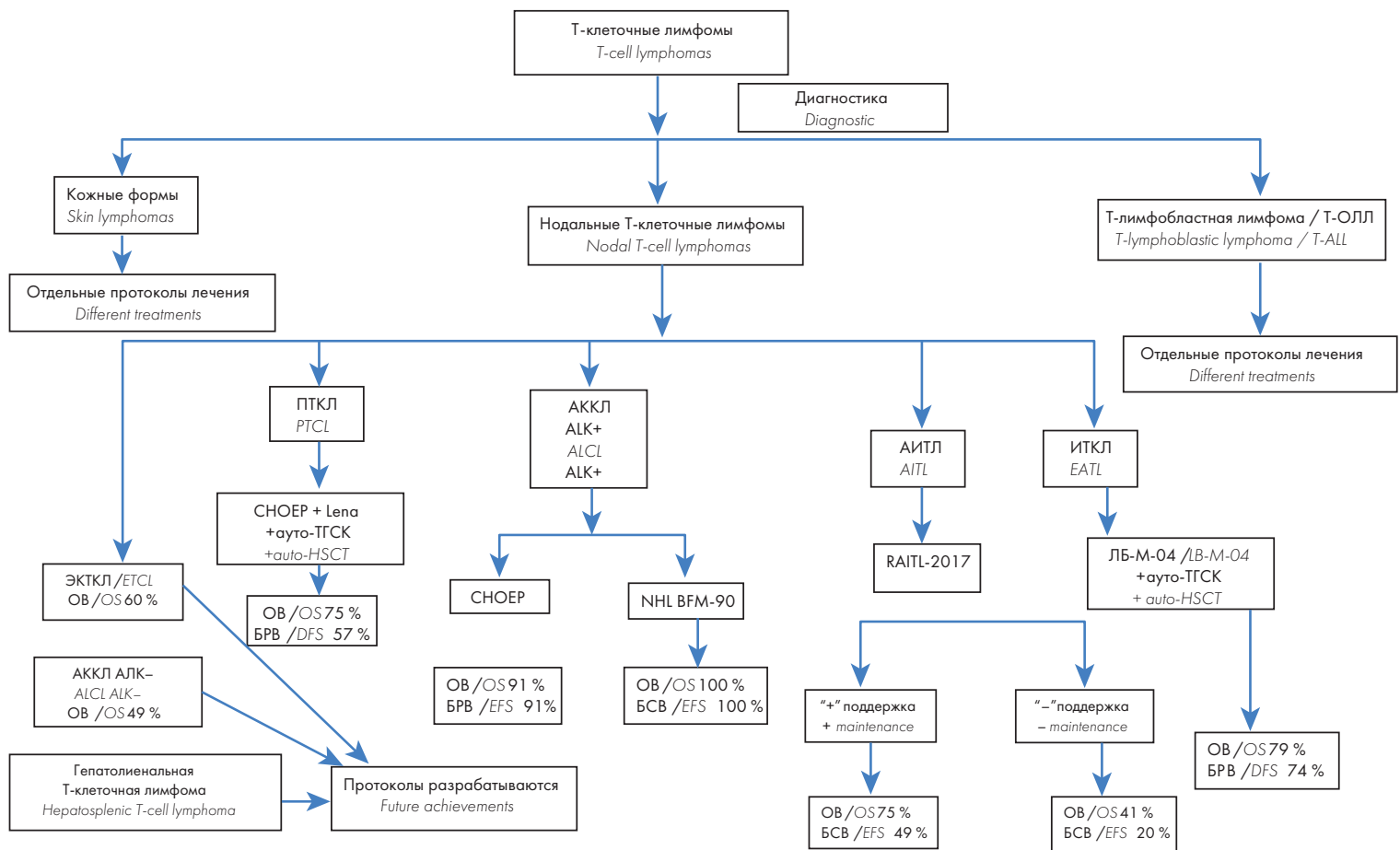


Рисунок 7. Схема дифференцированной терапии нодальных Т-клеточных лимфом
Figure 7. Flowchart of differentiated therapy for nodal T-cell lymphomas

домида). В будущем станет важным выполнение молекулярно-генетического исследования на наличие мутаций TET2 и применение новых подходов к лечению с включением гипометилирующих препаратов, ингибиторов гистодацетилаз.

Нами показано, что применение высокодозной ХТ по программе «ЛБ-М-04» с внедрением ауто-ТГСК в первую линию лечения ИТКЛ позволяет достичь хороших результатов (5-летняя ОВ 79%, 5-летняя БРВ 74%). При невозможности выполнения ауто-ТГСК в первой ремиссии необходимо рассмотреть вопрос выполнения алло-ТГСК. Нерешенным остается вопрос о лечении пожилых и/или коморбидных больных при данной нозологической форме.

В настоящее время известно об обоснованном и даже необходимом применении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой линии лечения Т-клеточных лимфом. В нашем исследовании пока-

зано, что в группе больных, получивших ауто-ТГСК, показатели ОВ и БСВ на 15 и 10% были выше в сравнении с группой больных без ауто-ТГСК. При ПТКЛн (не GATA3-вариант и/или без мутации TP53), АККЛ ALK- (без перестройки гена TP63 и/или мутации TP53), ИТКЛ выполнение ауто-ТГСК необходимо проводить в первой ПР заболевания.

Алло-ТГСК преимущественно было использовано при лечении рецидивов. На наш взгляд, в маршрутную карту лечения больного должна быть включена консультация в трансплантационном центре при следующих нозологиях: впервые диагностированная гепатолиенальная Т-клеточная лимфома, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, ПТКЛн GATA3-вариант и/или с мутацией гена TP53, АККЛ ALK- с перестройкой гена TP63, экстра nodальная НК/Т-клеточная лимфома генерализованные стадии, АИТЛ с сочетанием миелодисплазии.

Литература

1. Горенкова Л.Г., Ковригина А.М., Мякова Н.В. и др. Нодальные Т-клеточные лимфомы Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2018. С. 98–105.
2. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N., et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC). Eds. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H T.J. 2017. 585 p.
3. Falini B., Lazzi S., Pileri S. A comparison of the International Consensus and 5th WHO classifications of T-cell lymphomas and histiocytic/dendritic cell tumours. *Br J Haematol.* 2023; 203(3): 369–83. DOI: 10.1111/bjh.18940.
4. Fend F., van den Brand M., Groenen P.J., et al. Diagnostic and prognostic molecular pathology of lymphoid malignancies. *Virchow's Arch.* 2023. DOI: 10.1007/s00428-023-03644-0.
5. Ellin F., Landström J., Jerkeman M., et al. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood.* 2014; 124(10): 1570–7. DOI: 10.1182/blood-2014-04-573089.
6. Barta S.K., Gong J.Z., Porcu P. Brentuximab vedotin in the treatment of CD30+ PTCL. *Blood.* 2019; 134(26): 2339–45. DOI: 10.1182/blood.2019001821.
7. Horwitz S., O'Connor O.A., Pro B., et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10168): 229–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32984-2.
8. Escalón M.P., Liu N.S., Yang Y., et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer.* 2005; 103(10): 2091–8.
9. Kim J.G., Sohn S.K., Chae Y.S., et al. CHOP plus etoposide and gemcitabine (CHOP-EG) as front-line chemotherapy for patients with peripheral T cell lymphomas. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006; 58(1): 35–9. DOI: 10.1007/s00280-005-0136-y.
10. Schmitz N., Trumper L., Ziepert M., et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood.* 2010; 116: 3418–25.
11. 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-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood.* 2001; 97: 3699–706.
12. 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.
13. Brugieres L., Le Deley M.C., Rosolen A., et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 897–903.
14. Wrobel G., Mauguen A., Rosolen A., et al. European Inter-Group for Childhood, Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL). Safety assessment of intensive induction therapy in childhood anaplastic large cell lymphoma: report of the ALCL99 randomised trial. *Pediatr. Blood Cancer.* 2011; 56: 1071–7.
15. Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A., et al. Chronic Health Conditions in Adult survivors of childhood cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1572–82.
16. Dogan A., Attygalle A.D., Kyriakou C. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2003; 121(5): 681–91.
17. Morschhauser F., Fitoussi O., Haioun C., et al. A phase 2, multicentre, single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of single-agent

References

1. Gorenkova L.G., Kovrigina A.M., Myakova N.V. et al. Nodal T-cell lymphomas Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases. Eds. I.V. Poddubny, V.G. Savchenko. Moscow, 2018. P. 98–105. (In Russian).
2. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N., et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC). Eds. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H T.J. 2017. 585 p.
3. Falini B., Lazzi S., Pileri S. A comparison of the International Consensus and 5th WHO classifications of T-cell lymphomas and histiocytic/dendritic cell tumours. *Br J Haematol.* 2023; 203(3): 369–83. DOI: 10.1111/bjh.18940.
4. Fend F., van den Brand M., Groenen P.J., et al. Diagnostic and prognostic molecular pathology of lymphoid malignancies. *Virchows Arch.* 2023. DOI: 10.1007/s00428-023-03644-0.
5. Ellin F., Landström J., Jerkeman M., et al. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood.* 2014; 124(10): 1570–7. DOI: 10.1182/blood-2014-04-573089.
6. Barta S.K., Gong J.Z., Porcu P. Brentuximab vedotin in the treatment of CD30+ PTCL. *Blood.* 2019; 134(26): 2339–45. DOI: 10.1182/blood.2019001821.
7. Horwitz S., O'Connor O.A., Pro B., et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10168): 229–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32984-2.
8. Escalón M.P., Liu N.S., Yang Y., et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer.* 2005; 103(10): 2091–8.
9. Kim J.G., Sohn S.K., Chae Y.S., et al. CHOP plus etoposide and gemcitabine (CHOP-EG) as front-line chemotherapy for patients with peripheral T cell lymphomas. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006; 58(1): 35–9. DOI: 10.1007/s00280-005-0136-y.
10. Schmitz N., Trumper L., Ziepert M., et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood.* 2010; 116: 3418–25.
11. 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-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood.* 2001; 97: 3699–706.
12. Levashov A.S., Valiev T.T., Kovrigina A.M., et al. Modern aspects of diagnosis and treatment of anaplastic large cell lymphoma in children (literature review). *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2016; 9(2): 199–207. (In Russian).
13. Brugieres L., Le Deley M.C., Rosolen A., et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 897–903.
14. Wrobel G., Mauguen A., Rosolen A., et al. European Inter-Group for Childhood, Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL). Safety assessment of intensive induction therapy in childhood anaplastic large cell lymphoma: report of the ALCL99 randomised trial. *Pediatr. Blood Cancer.* 2011; 56: 1071–7.
15. Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A., et al. Chronic Health Conditions in Adult survivors of childhood cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1572–82.
16. Dogan A., Attygalle A.D., Kyriakou C. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2003; 121(5): 681–91.
17. Morschhauser F., Fitoussi O., Haioun C., et al. A phase 2, multicentre, single-arm, open-label study to evaluate the safety and efficacy of single-agent

- lenalidomide (Revlimid) in subjects with relapsed or refractory peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: the EXPECT trial. *Eur J Cancer*. 2013; 49(13): 2869–76.
18. Toumshay E., Prasad A., Dueck G., et al. Final report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide monotherapy for patients with T-cell lymphoma. *Cancer*. 2015; 121(5): 716–23.
19. Lemonnier F., Safar V., Beldi-Ferchiou A., et al. Integrative analysis of a phase 2 trial combining lenalidomide with CHOP in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2021; 5(2): 539–48.
20. Горенкова Л.Г., Аль-Ради Л.С., Кравченко С.К., Ковригина А.М. Результаты применения леналидомида в протоколах лечения ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы. *Гематология и трансфузиология*. 2020; 65(S1): 67.
21. Воробьев В.И., Кравченко С.К., Ковригина А.М. Успешная терапия периферической Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией, с применением высокодозной полихимиотерапии и трансплантации аутологичных стволовых кроветворных клеток. *Терапевтический архив*. 2013; 85(7): 79–83.
22. d'Amore F., Relander T., Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol*. 2012; 30(25): 3093–9.
23. Reimer P., Rüdiger T., Geissinger E., et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009; 27(1): 106–13.
24. Singh V., Kim S., Deol A. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in T-cell lymphoma: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2022; 63(4): 855–64.
25. Cederleuf H., Bjerregård Pedersen M., Jerkeman M., et al. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study. *Br J Haematol*. 2017; 178: 739–46.
26. Maeda Y., Nishimori H., Yoshida I., et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: A multicenter phase II trial of West-JHOG PTCL0707. *Haematologica*. 2017; 102(12): 2097–103.
27. 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.
28. Горенкова Л.Г., Кравченко С.К., Ковригина А.М. и др. Анапластические крупноклеточные лимфомы взрослых: влияние цитогенетических и молекулярно-генетических характеристик на результаты лечения (собственный опыт одного института). *Гематология и трансфузиология*. 2018; 63(S1): 56–7.
29. Горенкова Л.Г., Кравченко С.К., Мисюрин А.В., и др. Клиническая и молекулярная оценки эффективности высокодозной химиотерапии при анаплазированной Т-крупноклеточной АЛК-позитивной лимфоме у взрослых. *Гематология и трансфузиология*. 2012; 57(S3): 43.
30. Gorenkova L., Kravchenko S., Misurin A., et al. New characteristics of translocation in anaplastic large T-cell ALK-positive lymphoma. *Blood*. 2012; 120(21): 4419.
31. Чернова Н.Г., Звонков Е.Е., Бадмажапова Д.С. и др. Первый опыт применения комбинации брентуксимаба ведотина с интенсивной химиотерапией у первичной больной анапластической крупноклеточной лимфомой: обзор литературы и описание клинического случая. *Терапевтический архив*. 2018; 90(7): 77–81.
32. Herrera A.F., Zain J., Savage K.J., et al. Brentuximab vedotin plus cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, and prednisone (CHOP-BV) followed by BV consolidation in patients with CD30 expressing peripheral T-cell lymphomas. *Blood*. 2021; 138(Suppl 1): 133.
33. 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.
- lenalidomide (Revlimid) in subjects with relapsed or refractory peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma: the EXPECT trial. *Eur J Cancer*. 2013; 49(13): 2869–76.
18. Toumshay E., Prasad A., Dueck G., et al. Final report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide monotherapy for patients with T-cell lymphoma. *Cancer*. 2015; 121(5): 716–23.
19. Lemonnier F., Safar V., Beldi-Ferchiou A., et al. Integrative analysis of a phase 2 trial combining lenalidomide with CHOP in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2021; 5(2): 539–48.
20. Gorenkova L.G., Al-Radi L.S., Kravchenko S.K., Kovrigina A.M. Results of the use of lenalidomide in treatment protocols for angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Gematologiya I Transfusiologiya*. 2020; 65(S1): 67. (In Russian).
21. Vorobyov V.I., Kravchenko S.K., Kovrigina A.M. Successful therapy for peripheral T-cell lymphoma associated with enteropathy, using high-dose chemotherapy and transplantation of autologous hematopoietic stem cells. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 85(7): 79–83. (In Russian).
22. d'Amore F., Relander T., Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol*. 2012; 30(25): 3093–9.
23. Reimer P., Rüdiger T., Geissinger E., et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009; 27(1): 106–13.
24. Singh V., Kim S., Deol A. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in T-cell lymphoma: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2022; 63(4): 855–64.
25. Cederleuf H., Bjerregård Pedersen M., Jerkeman M., et al. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study. *Br J Haematol*. 2017; 178: 739–46.
26. Maeda Y., Nishimori H., Yoshida I., et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: A multicenter phase II trial of West-JHOG PTCL0707. *Haematologica*. 2017; 102(12): 2097–103.
27. Vinogradova Yu.E., Lutsenko I.N., Kaplanskaya I.B., et al. The effectiveness of therapy for various types of anaplastic large cell lymphomas. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2008; 80(7): 33–7. (In Russian).
28. Gorenkova L.G., Kravchenko S.K., Kovrigina A.M., et al. Anaplastic large cell lymphomas of adults: the influence of cytogenetics and molecular genetic characteristics on treatment results (own experience of one institute). *Gematologiya I Transfusiologiya*. 2018; 63(S1): 56–7. (In Russian).
29. Gorenkova L.G., Kravchenko S.K., Misyrin A.V., et al. Clinical and molecular evaluation of the effectiveness of high-dose chemotherapy for anaplastic T-large cell ALK-positive lymphoma in adults. *Gematologiya I Transfusiologiya*. 2012; 57(S3): 43. (In Russian).
30. Gorenkova L., Kravchenko S., Misurin A., et al. New characteristics of translocation in anaplastic large T-cell ALK-positive lymphoma. *Blood*. 2012; 120(21): 4419.
31. Chernova N.G., Zvonkov E.E., Badmazhapova D.S., et al. First experience of using the combination of brentuximab vedotin with intensive chemotherapy in a primary patient with anaplastic large cell lymphoma: review of the literature and description of a clinical case. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018; 90(7): 77–81. (In Russian).
32. Herrera A.F., Zain J., Savage K.J., et al. Brentuximab vedotin plus cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, and prednisone (CHOP-BV) followed by BV consolidation in patients with CD30 expressing peripheral T-cell lymphomas. *Blood*. 2021; 138(Suppl 1): 133.
33. Chernova N.G., Vinogradova Yu.E., Sidorova Yu.V., et al. Long-term cytostatic regimens for angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Klinicheskaya onkologematologiya*. 2014; 7(1): 57–62. (In Russian).

34. Leca J., Lemonnier F., Meydan C., et al. IDH2 and TET2 mutations synergize to modulate T Follicular Helper cell functional interaction with the AITL microenvironment. *Cancer Cell*. 2023; 41(2): 323–39.
35. Hu L., Zhang X., Li H., et al. Targeting *TET2* as a Therapeutic Approach for Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma. *Cancers*. 2022; 14(22): 5699. DOI: 10.3390/cancers14225699.
36. Novakovic B.J., Novakovic S., Frkovic-Grazio S. A single-center report on clinical features and treatment response in patients with intestinal T cell non-Hodgkin's lymphomas. *Oncol Rep*. 2006; 16(1): 191–95.
37. Daum S., Ullrich R., Heise W., et al. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003; 21(14): 2740–6.
38. Wöhrer S., Chott A., Drach J., et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, vincristine and prednisone (CHOEP) is not effective in patients with enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2004; 15(11): 1680–3.
39. Sabatino A., Biagi F., Gobbi P.G., Corazza G.R. How I treat enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Blood*. 2012; 119: 2458–68.
40. Tse E., Gill H., Kim S.J., et al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: multicenter analysis from the Asia Lymphoma study Group. *Am J Hematol*. 2012; 87(7): 663–8.
41. Jantunen E., Boumendis A., Finel H., et al. Lymphoma Working Party of the EBMT. Autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma: a retrospective study by the EBMT. *Blood*. 2013; 121(13): 2529–32. DOI: 10.1182/blood-2012-11-466839.
42. Барях Е.А., Тюрина Н.Г., Воробьев В.И. и др. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу ЛБ-М-04. Терапевтический архив. 2015; 87(7): 4–14.

Информация об авторах

Горенкова Лилия Гамилевна*, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: l.aitova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>

Мангасарова Яна Константиновна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

34. Leca J., Lemonnier F., Meydan C., et al. IDH2 and TET2 mutations synergize to modulate T Follicular Helper cell functional interaction with the AITL microenvironment. *Cancer Cell*. 2023; 41(2): 323–39.
35. Hu L., Zhang X., Li H., et al. Targeting *TET2* as a Therapeutic Approach for Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma. *Cancers*. 2022; 14(22): 5699. DOI: 10.3390/cancers14225699.
36. Novakovic B.J., Novakovic S., Frkovic-Grazio S. A single-center report on clinical features and treatment response in patients with intestinal T cell non-Hodgkin's lymphomas. *Oncol Rep*. 2006; 16(1): 191–5.
37. Daum S., Ullrich R., Heise W., et al. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003; 21(14): 2740–46.
38. Wöhrer S., Chott A., Drach J., et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, vincristine and prednisone (CHOEP) is not effective in patients with enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2004; 15(11): 1680–3.
39. Sabatino A., Biagi F., Gobbi P.G., Corazza G.R. How I treat enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Blood*. 2012; 119: 2458–68.
40. Tse E., Gill H., Kim S.J., et al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: multicenter analysis from the Asia Lymphoma study Group. *Am J Hematol*. 2012; 87(7): 663–8.
41. Jantunen E., Boumendis A., Finel H., et al. Lymphoma Working Party of the EBMT. Autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma: a retrospective study by the EBMT. *Blood*. 2013; 121(13): 2529–32. DOI: 10.1182/blood-2012-11-466839.
42. Baryakh E.A., Tyurina N.G., Vorobyov V.I., et al. Twelve years of experience in the treatment of Burkitt's lymphoma according to the LB-M-04 protocol. Терапевтический архив. 2015; 87(7): 4–14. (In Russian).

Information about the authors

Liliya G. Gorenkova*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Acute Leukemias and Lymphomas Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: l.aitova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>

Yana K. Mangasarova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Lymphatic Tumors with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathology Department, National Medical Research Centre for Hematology,
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Кравченко Сергей Кириллович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: skkrav@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9086-8521>

Клебанова Елизавета Евгеньевна, врач — анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: klebanova.liza@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8141-9422>

Мадина Олеговна Багова, кандидат медицинских наук, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: mbagova89@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8932-8197>

Чабая Юлия Александровна, кандидат технических наук, заместитель заведующего информационно-аналитическим отделом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Марголин Олег Викторович, кандидат медицинских наук, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: margolin.o@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6211-5677>

Звонков Евгений Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 12.10.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Sergey K. Kravchenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Lymphoproliferative Diseases, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: skkrav@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9086-8521>

Elizaveta E. Klebanova, Physician of the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: klebanova.liza@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8141-9422>

Madina O. Bagova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Chemotherapy of Lymphatic Tumors with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: mbagova89@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8932-8197>

Yulia A. Chabaeva, Cand. Sci. (Tech.), Department of Chemotherapy of Lymphatic Tumors with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Oleg V. Margolin, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Chemotherapy of Lymphatic Tumors with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: margolin.o@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6211-5677>

Evgeny E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

*** Corresponding author**

Received 12 Oct 2023

Accepted 20 Dec 2023