

## ПРИМЕНЕНИЕ БРЕНТУКСИМАБА ВЕДОТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕБЕНКА, БОЛЬНОГО ЛИМФОМАТОИДНЫМ ПАПУЛЕЗОМ

Волкова А.С.<sup>1</sup>, Валиев Т.Т.<sup>1,2,\*</sup>, Ковригина А.М.<sup>3</sup>, Бельшева Т.С.<sup>1</sup>, Варфоломеева С.Р.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115522, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Лимфоматоидный папулез — это CD30-позитивное лимфопролиферативное заболевание, протекающее с первичным поражением кожи. Одной из терапевтических опций является применение анти-CD30 моноклонального антитела брентуксимаба ведотина.

**Цель:** представить клиническое наблюдение эффективного лечения лимфоматоидного папулеза брентуксимабом ведотином при рефрактерности заболевания к стандартным методам терапии у 6-летнего больного.

**Основные сведения.** У больного К., 6 лет, после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции отмечено появление высыпаний, расположенных преимущественно на коже конечностей, представленных единичными воспалительными папулами округлых очертаний, до 6–8 мм в диаметре, плотноватой консистенции при пальпации, с гладкой поверхностью и точечной зоной некроза белого цвета в центре отдельных элементов. Выполнена биопсия одного из элементов. По данным гистологического исследования установлен диагноз: «лимфоматоидный папулез, тип А». В связи с неэффективностью терапии топическими глюкокортикостероидными гормонами, пероральным приемом преднизолона, проведена эффективная терапия брентуксимабом ведотином.

**Ключевые слова:** лимфоматоидный папулез, диагностика, лечение, брентуксимаб ведотин

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело финансовой поддержки.

**Для цитирования:** Волкова А.С., Валиев Т.Т., Ковригина А.М., Бельшева Т.С., Варфоломеева С.Р. Применение брентуксимаба ведотина для лечения ребенка, больного лимфоматоидным папулезом. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(1):121–131. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-121-131>

# THE EXPERIENCE WITH BRENTUXIMAB VEDOTIN IN THE TREATMENT OF LYMPHOMATOID PAPULOSIS IN A PEDIATRIC PATIENT

Volkova A.S.<sup>1</sup>, Valiev T.T.<sup>1,2,\*</sup>, Kovrigina A.M.<sup>3</sup>, Belysheva T.S.<sup>1</sup>, Varfolomeeva S.R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, 115478, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** Lymphomatoid papulosis is a CD30-positive lymphoproliferative disease with primary skin lesions. One of the therapeutic options is the use of anti-CD30 monoclonal antibody brentuximab vedotin.

**Aim** — to present the clinical observation of the effective treatment of lymphomatoid papulosis in a 6-year-old patient using brentuximab vedotin.

**Main findings.** In patient K., 6 years old, after suffering from acute respiratory viral infection, the appearance of rashes was noted, located mainly on the skin of the extremities, represented by single inflammatory papules of round shape, up to 6–8 mm in diameter, dense consistency upon palpation, with a smooth surface and a pinpoint area of white necrosis in the center of individual elements. A biopsy of one of the elements was performed. According to histological examination, a diagnosis was established: lymphomatoid papulosis, type A. Due to the ineffectiveness of therapy using topical glucocorticosteroids, oral administration of prednisolone, the patient was treated with brentuximab vedotin. A partial complete response was achieved.

**Keywords:** lymphomatoid papulosis, diagnosis, treatment, brentuximab vedotin

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

**Financial disclosure:** the study had no financial support.

**For citation:** Volkova A.S., Valiev T.T., Kovrigina A.M., Belysheva T.S., Varfolomeeva S.R. The experience with Brentuximab vedotin in the treatment of lymphomatoid papulosis in a pediatric patient. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(1):121–131 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-121-131>

## Введение

Лимфоматоидный папулез (ЛиП), впервые описанный W.L. Masculay в 1968 г., относится к группе CD30-позитивных лимфопрлиферативных заболеваний с первичным поражением кожи [1]. В большинстве случаев заболевание характеризуется доброкачественным течением и склонностью к спонтанным ремиссиям. В 1982 г. Willemze и соавт. [2] описали 2 гистологических типа лимфоматоидного папулеза (А и В), однако в настоящее время на основании морфоиммуногистохимических и цитогенетических данных выделяют существенно большее число типов ЛиП: А, В, С, D, E, F и ЛиП с мутацией в локусе бр22 [3]. Заболеваемость ЛиП составляет 1,2–1,9 случая на 1 000 000 человек, среди мужчин встречается примерно в 1,5–2 раза

чаще, чем среди женщин. Описаны случаи заболевания в любом возрасте, однако в 5-й декаде жизни ЛиП встречается несколько чаще [3]. Точная причина, приводящая к развитию ЛиП, не установлена. В качестве возможных причин заболевания описывают вирус герпеса, Т-лимфотропный вирус человека, эндогенные ретровирусы [3].

Возникновение и дальнейшее распространение кожных высыпаний при ЛиП может быть связано с мутациями рецептора трансформирующего фактора роста типа I (ТβR-I), регулирующего процессы клеточного роста и пролиферации [4]. Предположительно на эти процессы могут оказывать влияние внешние факторы, в том числе радиационное воздействие, а также при-

ем таких препаратов, как финголимод, инфликсимаб, адалимумаб, эфализумаб [5–9]. Кроме того, с учетом клинически положительной динамики у больных ЛиП, получавших иматиниб, нельзя исключить, что в патогенезе ЛиП задействованы тирозинкиназа-опосредованные механизмы [10].

Одной из особенностей ЛиП является способность к самостоятельной регрессии кожных элементов [1]. Было высказано предположение, что взаимодействие CD30 и CD30-лиганда в рамках очагов поражения может индуцировать регрессию очагов на коже путем инициации апоптоза [11]. При иммуногистохимическом и молекулярно-генетическом исследовании было обнаружено, что экспрессия CD30-лиганда значительно выше в очагах на этапе регрессии по сравнению со свежими высыпаниями. Таким образом, взаимодействие CD30/CD30-лиганда играет важную роль в патофизиологии ЛиП, в частности в процессе инициации апоптоза [11].

Для ЛиП характерно появление на коже папул, сгруппированных или распространенных по всему кожному покрову. Отмечается тенденция к самостоятельной регрессии элементов в течение нескольких недель или месяцев после появления. В редких случаях возможно формирование пустул и изъязвление элементов [12]. Для ЛиП типа Е (ангиоинвазивный тип) характерно появление струпоподобных некротических элементов диаметром до 4 см. После регрессии элементов могут сохраняться гипо- или гиперпигментированные атрофические рубцы. Длительность заболевания может составлять от нескольких недель до нескольких лет, при этом показатели общей выживаемости остаются высокими и достигают 100% [13]. Тем не менее у небольшой части больных с ЛиП развивается второе лимфопролиферативное заболевание. Описаны случаи грибовидного микоза, лимфомы Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомы. Эти заболевания относятся к группе «ЛиП-ассоциированных лимфоидных неоплазий» и могут возникать до, во время или после манифестации ЛиП. Данные о частоте встречаемости ЛиП-ассоциированных лимфоидных неоплазий различны и составляют от 26% (анапластическая крупноклеточная лимфома) до 61% (грибовидный микоз) среди больных ЛиП [14, 15]. В качестве факторов риска, повышающих вероятность развития ЛиП-ассоциированных лимфом, исследователи выделяют старший возраст, гистологические типы В и С, локализацию элементов в области головы, рецидивирующее течение ЛиП, экспрессию белка фасцина CD30-позитивными клетками [15].

Согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2016 г. [16] выделяют 5 гистологических типов ЛиП (А–Е), а также особый вариант с перестройкой бр25.3. Отдельно выделяют тип F, не включенный в настоящую классификацию. У од-

ного больного заболевание может быть представлено различными гистологическими типами. Кроме того, ни один из типов ЛиП не влияет на прогноз заболевания или эффективность терапии, однако при ЛиП гистологических типов В и С вторые лимфопролиферативные заболевания развиваются чаще [3, 14]. Наиболее часто встречается ЛиП типа А или С (до 80% от всех случаев). Для типа А характерен дермальный инфильтрат клиновидной формы, состоящий из средних и крупных плеоморфных и анапластических клеток. Отмечена экспрессия CD30 и CD3 опухолевыми клетками, экспрессия CD2, CD5 и CD7 — вариабельна. Реактивное микроокружение представлено эозинофилами, нейтрофилами, гистиоцитами и мелкими лимфоидными клетками [17].

Тип В характеризуется эпидермотропным инфильтратом, состоящим из небольших атипичных лимфоидных клеток с церебриформным ядром, что напоминает гистологическую картину при грибовидном микозе. Для ЛиП типа С характерны крупные CD30+ клетки на воспалительном фоне, схожие с гистологической картиной при анапластической крупноклеточной лимфоме. Ядра лимфоидных клеток полиморфные. Реактивный компонент не выражен и представлен эозинофильными и нейтрофильными гранулоцитами. При ЛиП типа D гистологические признаки схожи с агрессивной эпидермотропной CD8-позитивной цитотоксической Т-клеточной лимфомой (клинически этот тип ЛиП характеризуется индолентным течением). Еще одним редким типом ЛиП является ЛиП типа Е, при котором определяется ангиоинвазивный инфильтрат, состоящий из атипичных лимфоидных клеток разного размера, экспрессирующих CD30, CD8 и TIA-1, характеризующийся также индолентным течением и формированием изъязвлений на поверхности патологических элементов на коже [18–20].

В 2013 г. L. J. Karai и соавт. [21] описали новый тип ЛиП, который наблюдался только у больных старшего возраста (от 67 до 88 лет), с преимущественно локализованным течением заболевания. При гистологическом исследовании была выявлена несколько различная картина в эпидермисе и дерме. В эпидермисе присутствовали небольшие лимфоциты с церебриформными ядрами, тогда как в дерме — крупные лимфоциты с признаками атипичности. При исследовании методом флуоресцентной гибридизации *in situ* была выявлена перестройка *DUSP22-IRF4* в локусе бр25.3. Еще один тип ЛиП, который не включен в классификацию опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2016 г. [16], — тип F. Среди всех вариантов ЛиП он составляет не более 10%. Гистологически характеризуется наличием перифолликулярного инфильтрата с вариабельно выраженным фолликулотропизмом. Клеточный состав представлен CD30+ лимфоцитами среднего и крупного размера [18, 22, 23].

С учетом доброкачественного течения заболевания, склонности к спонтанной регрессии элементов в качестве первоначальной тактики возможно динамическое наблюдение, соблюдение принципов гигиены кожи [20].

Наиболее частыми методами лечения ЛиП являются фототерапия, системная терапия метотрексатом в малых дозах, топические стероиды [24].

Одним из основных методов лечения ЛиП является фототерапия. Наиболее часто применяют узкополосную средневолновую фототерапию с длиной волны 311 нм [24]. Стандартный подход к терапии, согласно данным канадской исследовательской группы, включает использование фототерапии 3 раза в неделю до полной элиминации всех элементов сыпи (с условием, что у больного не появляются новые высыпания) — в среднем в течение 10–12 недель. В дальнейшем проводится поэтапное снижение частоты процедур до 2 раз в неделю (длительность — 1 месяц), 1 раза в неделю (длительность — 1 месяц), после чего лечение окончательно отменяют [3]. Несмотря на получаемый хороший терапевтический эффект, после отмены лечения часто развиваются рецидивы [24].

Высокую чувствительность элементов на коже при ЛиП к проведению фототерапии подтверждают данные A. De Souza и соавт. [23], которые описали лечение ЛиП с длительностью наблюдения от 1 до 13 лет. У 4 больных был достигнут полный ответ, у 2 — частичный, а у 2 больных ответ на лечение не получен. F. Partarrieu-Mejías и соавт. [25] описали больную, у которой не был получен ответ после перорального приема метотрексата и топических глюкокортикостероидных гормонов, но был достигнут полный ответ на лечение с помощью фототерапии с 0,05 % метоксаленом, сохранявшийся в течение 6 месяцев после отмены терапии.

Метотрексат эффективен в терапии большинства больных ЛиП, однако, согласно рекомендациям международных организаций (EORTC, International Society for Cutaneous Lymphomas, United States Cutaneous Lymphoma Consortium), прием метотрексата ассоциирован с высоким риском развития рецидива заболевания, который может возникнуть у 40 % больных после отмены приема препарата [26].

М. А. Everett и соавт. [27] описали 8 больных ЛиП, принимавших метотрексат в дозах от 2,5 до 15 мг в неделю в течение 6–12 месяцев, дальнейшее наблюдение за этими больными продолжали в течение 4–9 лет. У 4 больных после отмены метотрексата развился рецидив заболевания. E. C. Vonderheid и соавт. [28] представили данные о 45 больных ЛиП, длительно (от 2 до 205 мес., в среднем — 39 мес.) принимавших метотрексат в дозах от 10 до 60 мг в неделю. Ответ на терапию был отмечен после 4 недель терапии, при этом долгосрочный эффект сохранялся у 39 (87 %) больных. После отмены приема метотрексата у 10 больных со-

хранялся полный ответ в течение периода длительностью от 24 до 227 мес. (медиана — 127 мес.).

М. S. Bruijn и соавт. [29] привели описание 28 наблюдений ЛиП, в терапии которых использовали 2 различных подхода, при которых достигался контроль над заболеванием в течение 3–4 недель: 8 больных принимали метотрексат в дозах 15–22,5 мг в неделю с дальнейшим снижением дозы после достижения ремиссии; во второй группе ( $n = 18$ ) терапию начинали с более низких доз метотрексата (7,5–10 мг в неделю), а в дальнейшем титровали дозу до достижения ремиссии. У 2 больных начальная доза метотрексата неизвестна, в настоящее время у обоих больных сохраняется ремиссия на фоне продолжения приема метотрексата 7,5 и 12,5 мг соответственно. В группе больных, принимавших метотрексат в низких дозах, полный ответ был достигнут в 62,5 %, в группе больных, принимавших метотрексат в высоких дозах, — в 44 %. На момент окончания периода наблюдения у 19 из 28 больных сохраняется полный ответ, при этом 10 больных продолжают принимать метотрексат.

В исследовании R. Fernandez-de-Misa и соавт. [30] проанализированы эффекты терапии топическими стероидами у 87 больных ЛиП. У 44 % больных был достигнут полный ответ, у 33 % — частичный ответ. У 23 % больных не получен ответ на терапию. Кроме того, отмечалась высокая частота рецидивов — 71 %. I. Wieser и соавт. [31] также представили результаты терапии ЛиП с применением топических стероидов у 151 больного, однако полученные результаты были значительно хуже — полный ответ был достигнут у 7,9 %, частичный — у 38 % больных.

Микофеноловая кислота, а также ее морфолиноэтиловый эфир — микофенолата мофетил, также успешно применяются в терапии ЛиП. Микофеноловая кислота обладает иммуносупрессивным действием и применяется для лечения дерматозов, в первую очередь буллезного пемфигоида, кожной формы красной волчанки, атопического дерматита [32]. М. AbuHilal и соавт. [33] описали применение микофенолата мофетила (средняя доза препарата 1250 мг/сут) и микофеноловой кислоты (средняя доза препарата 720 мг/сут) у 12 больных ЛиП. У 10 (83 %) больных был достигнут полный ответ на терапию. T. Champagne и соавт. [34] описали 4 случая применения микофеноловой кислоты и 6 случаев применения микофенолата мофетила у больных ЛиП. В результате приема препаратов у всех больных наблюдалась элиминация всех кожных образований, средняя длительность терапии составила от 5 до 6 недель.

Брентуксимаб ведотин представляет собой моноклональное антитело к антигену CD30, конъюгированное с монометилюристатином E. В основе его механизма действия лежит ингибирование полимеризации микротрубочек, что приводит к нарушению клеточно-



го цикла в фазе G2/M, приводящее к гибели клеток [35, 36]. Брентуксимаб ведотин одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для лечения рецидивов лимфомы Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ), а также CD30-позитивных случаев грибовидного микоза [36]. С учетом иммуногистохимических особенностей ЛиП — экспрессии антигена CD30 патологическими клетками — возможно использование брентуксимаба ведотина в терапии рецидивов и рефрактерных форм ЛиП [36].

Л. Г. Горенкова и соавт. [37] представили результаты успешного применения брентуксимаба ведотина у больного с рефрактерным течением ЛиП на фоне фототерапии и перорального приема метотрексата в дозах 25 мг в неделю. После 6 циклов монотерапии брентуксимабом ведотином была достигнута полная регрессия образований, сохраняющаяся в течение 1,5 лет.

Американская исследовательская группа описала результаты лечения 12 больных ЛиП с использованием брентуксимаба ведотина. Препарат вводили внутривенно в дозе 1,8 мг/кг в течение 30 минут с интервалом между введениями в 21 день. Среднее количество циклов введения — 5 (от 2 до 11). Частота ответа составила 100%, после окончания лечения у 5 больных развился рецидив заболевания. У одного из больных с рецидивом был повторно применен брентуксимаб ведотин (3 дополнительных введения), в результате чего был достигнут частичный ответ, сохранявшийся в течение 23 мес. [38].

**Цель** настоящей работы — представить клиническое наблюдение эффективного лечения ЛиП брентуксимабом ведотином при рефрактерности заболевания к стандартным методам терапии у 6-летнего больного.

## Клиническое наблюдение

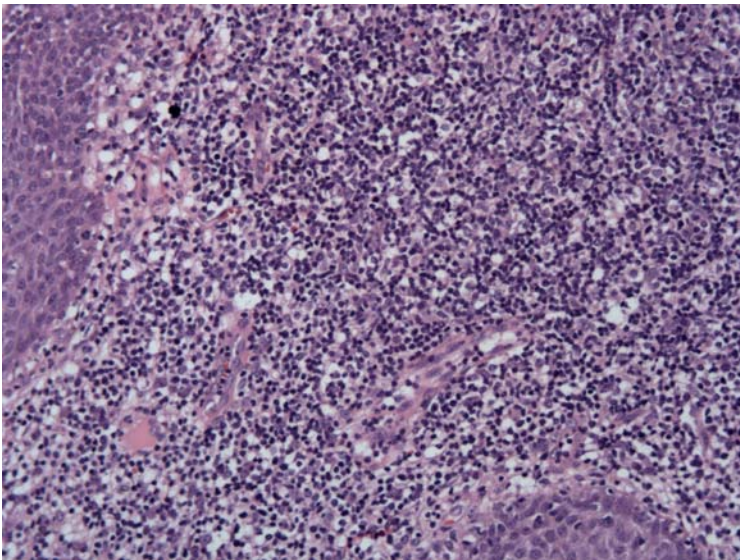
Больной К., 6 лет. Особенности неонатального анамнеза: ребенок от 2-й беременности, 2-х родов на 27 неделе (в связи с родовым излитием околоплодных вод), первый триместр беременности протекал с явлениями токсикоза в связи с истмико-цервикальной недостаточностью, с II триместра был наложен акушерский пессарий, роды — путем кесарева сечения (у матери — миопия высокой степени). Масса тела при рождении была 950 г, рост — 23 см. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. В течение 2 недель проводилась искусственная вентиляция легких, далее находился на назальном постоянном положительном давлении в дыхательных путях, получал дополнительно кислород диффузно в кувезе.

После перенесенной острой респираторной инфекции в возрасте 6 лет на коже стали появляться элементы сыпи в виде воспалительных папул и пустул, которые в течение 1,5–2 мес. самостоятельно

регрессировали с исходом в гиперпигментированные пятна и атрофические рубцы. Дерматолог по месту жительства заподозрил буллезное импетиго, однако проведенная антибактериальная терапия амоксициллином не оказала положительного эффекта. Для уточнения диагноза больному выполнена биопсия кожи в условиях городской детской больницы. При гистологическом исследовании биоптата получено заключение: «нейтрофильный дерматоз Свита». Учитывая отсутствие характерных для нейтрофильного дерматоза Свита жалоб на лихорадку, артралгии, был выполнен пересмотр гистологических препаратов в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, где при гистологическом исследовании визуализировали фрагмент кожи: эпидермис с гиперкератозом и акантозом, в дерме выявлен очагово-диффузный полиморфноклеточный инфильтрат. Клеточный состав инфильтрата был представлен небольшими лимфоидными клетками, плазматическими клетками с примесью гистиоцитов, нейтрофильных гранулоцитов, среди которых разрозненно были расположены крупные лимфоидные клетки с полиморфными ядрами, крупными ядрышками (рис. 1, 2). Признаков эпидермотропизма не выявлено, в крупных лимфоидных клетках встречались редкие фигуры митозов. При иммуногистохимическом исследовании в разрозненно расположенных среди реактивного микроокружения крупных полиморфных лимфоидных клетках отмечена экспрессия CD30+ (мембранная, цитоплазматическая, dot-like-реакция) (рис. 3), CD4 (мембранная реакция). Среди мелких лимфоидных клеток реактивного микроокружения преобладают CD+ Т-клетки, присутствовали CD15+ гранулоциты, CD68+ гистиоциты и единичные В-клетки CD20+. Таким образом, морфологическая картина и выявленный иммунофенотип характеризовали субстрат ЛиП, тип А.

Проводили терапию преднизолоном перорально, топическими глюкокортикостероидными гормонами (бетаметазон 0,05%). Однако, несмотря на проводимое лечение, отмечено появление новых элементов сыпи на коже туловища и лица. Больной был направлен в НИИ ДОиГ им. акад. Л. А. Дурнова для дальнейшего обследования и лечения.

При поступлении состояние больного было средней степени тяжести, стабильное. Предъявлял жалобы на появление новых высыпаний, сопровождающихся умеренным зудом. При осмотре на коже лица, туловища, преимущественно конечностей, визуализировались воспалительные папулы округлых очертаний, до 6–8 мм в диаметре, плотноватой консистенции при пальпации, с гладкой поверхностью и точечной зоной некроза белого цвета в центре отдельных элементов. На коже лба, в области межбровья слева, передней грудной стенки справа и правого предплечья

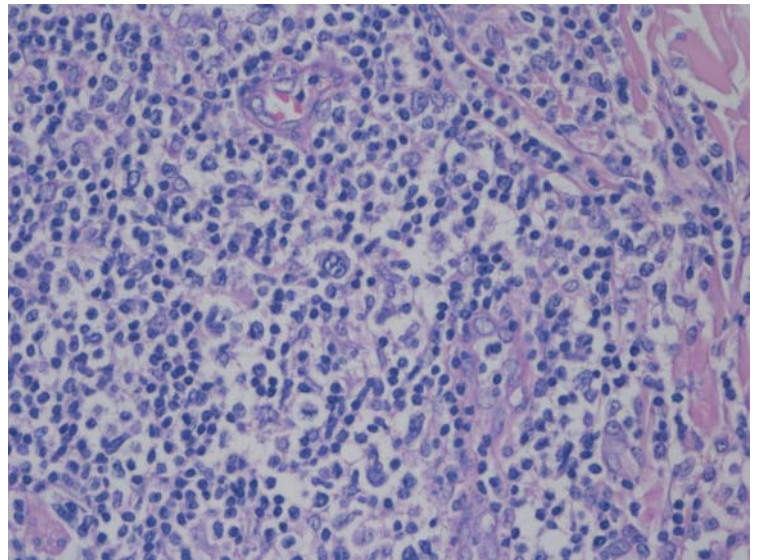


**Рисунок 1.** В коже во всех отделах дермы полиморфноклеточный инфильтрат, представленный мелкими лимфоидными клетками с примесью зрелых плазматических клеток, гистиоцитов, единичных эозинофильных гранулоцитов, и разрозненно расположенными крупными клетками. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

**Figure 1.** In the skin in all parts of the dermis there is a polymorphic cellular infiltrate, represented by small lymphoid cells with an admixture of mature plasma cells, histiocytes, single eosinophilic granulocytes, and scattered large cells. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x100

папулы сливались, формируя бляшки до 1,5×1,5, 1,0×2,8 и 1,0×1,5 см в диаметре (рис. 4). Результаты дерматоскопического исследования представлены на рисунке 5.

Со стороны других органов и систем (периферических лимфатических узлов, дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочевыделительной систем) при физикальном осмотре патологии не выяв-

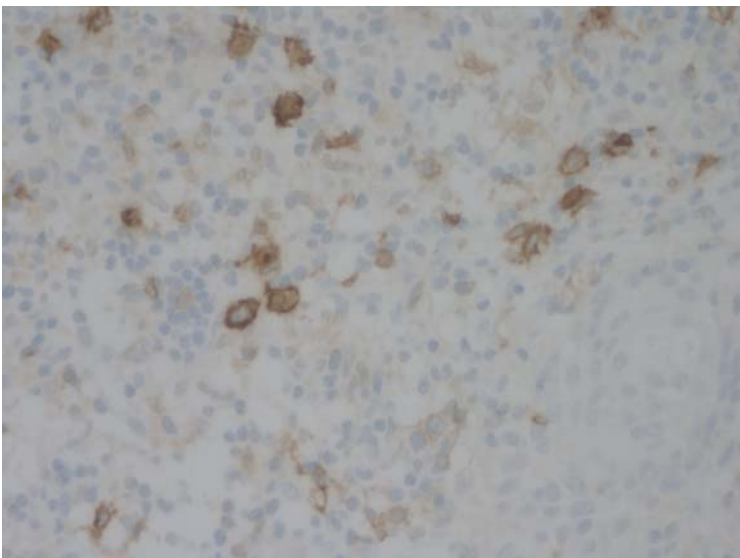


**Рисунок 2.** Среди полиморфноклеточного инфильтрата в центре — крупная лимфоидная клетка. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

**Figure 2.** Among the polymorphic cell infiltrate, in the center, there are large lymphoid cells. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x400

лено. Показатели общего и биохимического анализов крови были в пределах референсных значений.

В связи с отсутствием положительной динамики в результате перорального приема преднизолона, использования топических глюкокортикостероидных гормонов (бетаметазон 0.05 %), а также с учетом данных иммуногистохимического исследования (экспрессия CD30 клетками опухоли), было принято решение



**Рисунок 3.** Немногочисленные крупные лимфоидные клетки, экспрессирующие CD30 (мембранная, цитоплазматическая, dot-like-реакция). CD30-положительные, также небольшого размера зрелые плазматические клетки, гистиоциты (вытянутой формы клетки, слабая цитоплазматическая реакция). Иммуноферментный метод. Ув. 400

**Figure 3.** A few large lymphoid cells express CD30 (membrane, cytoplasmic, dot-like reaction). Also CD30-positive are small mature plasma cells and histiocytes (elongated cell shape, weak cytoplasmic reaction). Immunoenzyme method. Magnification x400



**Рисунок 4.** Внешний вид больного К. при обращении в НИИ ДОиГ им. акад. Л.А. Дурнова

**Figure 4.** Appearance of patient K. upon admission in the Scientific Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology



о проведении таргетной терапии брентуксимабом ведотином. Больному выполнены 2 введения брентуксимаба ведотина из расчета 1,8 мг/кг, интервал между введениями составил 21 день. Побочных эффектов не было. В результате терапии получен положительный эффект в виде уменьшения в размерах всех образований (рис. 6).

С учетом полученной положительной динамики больному выполнены еще 2 введения брентуксимаба ведотина в прежнем режиме. Таким образом, суммарно было 4 введения препарата. Получен полный эффект (рис. 7). В течение 8 мес. после завершения терапии у больного сохраняется полный ответ в виде резидуальных проявлений сыпи — единичных гиперпигментированных пятен и атрофических рубцов. Появления новых элементов не отмечается.

## Обсуждение

ЛиП — хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся появлением папулезной сыпи с тенденцией к саморазрешению в течение 3–12 недель [39]. Среди педиатрической когорты пациентов заболевание встречается редко. Согласно данным J. Miquel и соавт. [40], в литературе описано не более 150 случаев ЛиП у детей.

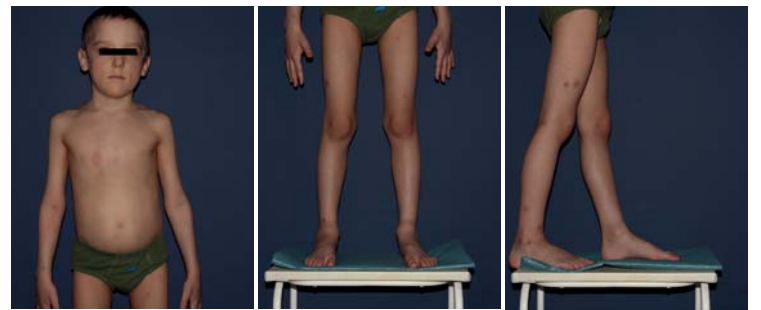
T. Nijsten и соавт. [41] описали 35 случаев ЛиП у детей. У 31 из 35 детей элементы сыпи регрессировали в течение 1–3 месяцев на фоне проводимой терапии. Основные подходы к лечению включали применение топических глюкокортикостероидных гормонов, фототерапию (в том числе с использованием псоралена), антибактериальную терапию, пероральный прием глюкокортикостероидных гормонов. У 3 из 35 больных отмечалось развитие «второй опухоли» (во всех случаях — неходжкинских лимфом). У 2 из 3 больных отмечалась самостоятельная регрессия опухоли, у 1 больного потребовалось проведение специфического противоопухолевого лечения.

Стандарт лечения ЛиП не разработан: используется как тактика динамического наблюдения, так и проведение топической терапии с использованием глюкокортикостероидных мазей, перорального приема метотрексата, фототерапии. С учетом экспрессии опухолевыми клетками антигена CD30 возможно проведение иммунотерапии препаратом брентуксимабом ведотином. Первый опыт его использования для лечения CD30-позитивных неходжкинских лимфом описан A. Younes и соавт. [42], которые использовали препарат для лечения больных с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина и АККЛ ( $n = 44$ ), у 11 больных был получен полный ответ на терапию, у 6 — частичный. Основными побочными эффектами были тошнота, диарея, лихорадка, нейтропения, периферическая нейропатия. В терапии ЛиП брентуксимаб ведотин применяется с 2015 г. M. Duvic



**Рисунок 5.** Дерматоскопическое исследование папулы в области левой брови: в центре точечная зона некроза, окруженная гомогенной розовой зоной по периферии

**Figure 5.** Dermoscopic examination of the papule in the area of the left eyebrow: a pinpoint zone of necrosis in the center, surrounded by a homogeneous pink zone along the periphery



**Рисунок 6.** Внешний вид больного после двух введений брентуксимаба ведотина



**Рисунок 7.** Внешний вид больного после 4 введений брентуксимаба ведотина

**Figure 7.** Appearance of the patient after 4 injections of brentuximab vedotin

и соавт. [43] впервые описали его использование в рамках исследовательской работы, посвященной лечению CD30+ Т-клеточных лимфом. Средний возраст больных составил 59,5 года. Помимо больных ЛиП ( $n = 9$ ), в когорте больных также были больные с одновременным развитием ЛиП и грибовидного микоза ( $n = 7$ ), ЛиП и первичной кожной АККЛ ( $n = 1$ ). Ответ на терапию был получен в 100% случаев, при этом полный ответ наблюдался у 5 из 9 больных ЛиП (у 4 — частичный ответ), у 6 из 7 больных с одновременным развитием ЛиП и грибовидного микоза (у 1 — ча-

стичный ответ), у единственного больного ЛиП и первичной кожной АККЛ был получен полный ответ на терапию. Период от начала терапии до появления клинического эффекта составил в среднем 3 недели. Средняя длительность ответа на терапию — 26 недель (от 6 до 44 недель) [43].

С учетом редкой встречаемости ЛиП в педиатрической популяции, небольшого количества работ, посвященных терапии ЛиП у детей, а также отсутствия данных об эффективности лечения рефрактерных форм ЛиП у детей с применением брентуксимаба ведотина данное клиническое наблюдение представляет интерес. Выбор терапии брентуксимабом ведотином был продиктован его большей эффективностью по сравнению с использованием метотрексата и фототерапии, а также множественным характером по-

ражения (патологические элементы локализовались на коже лица, туловища, конечностей). Вероятность ответа на терапию метотрексатом при рецидиве ЛиП составляет 57–88%, на фототерапию — 56%, в то время как терапевтический ответ на брентуксимаб ведотин отмечен у 100% больных [36]. Еще одним аргументом в пользу применения брентуксимаба ведотина стала его хорошая переносимость у детей [44]. Применение брентуксимаба ведотина у больного детского возраста с прогрессией ЛиП на фоне стандартных методов терапии позволило достичь полного ответа, который продолжается в течение 8 месяцев. Это позволяет считать применение брентуксимаба ведотина возможным для лечения ЛиП, рефрактерного к терапии топическими и системными глюкокортикоидными.

## Литература

1. Macaulay W.L. Lymphomatoid papulosis. A continuing self-healing eruption, clinically benign--histologically malignant. *Arch Dermatol.* 1968; 97(1): 23–30. DOI: 10.1001/archderm.97.1.23.
2. Willemze R., Meyer C.J., Van Vloten W.A., Scheffer E. The clinical and histological spectrum of lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol.* 1982; 107(2): 131–44. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1982.tb00331.x.
3. Martinez-Cabriales S.A., Walsh S., Sade S., Shear N.H. Lymphomatoid papulosis: an update and review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(1): 59–73. DOI: 10.1111/jdv.15931.
4. Schiemann W.P., Pfeifer W.M., Levi E., et al. A deletion in the gene for transforming growth factor beta type I receptor abolishes growth regulation by transforming growth factor beta in a cutaneous Tcell lymphoma. *Blood.* 1999; 94: 2854–61.
5. Haro R., Juarez A., Diaz J.L., et al. Regional lymphomatoid papulosis of the breast restricted to an area of prior radiotherapy. *Cutis.* 2016; 97: E15–9.
6. Matoula T., Nikolaou V., Marinos L., et al. Lymphomatoid papulosis type D in a fingolimod-treated multiple sclerosis patient. *Mult Scler.* 2016; 22: 1630–1.
7. Park J.H., Lee J., Lee J.H., et al. Lymphomatoid papulosis in a patient treated with adalimumab for juvenile rheumatoid arthritis. *Dermatology.* 2012; 225: 259–63.
8. Outlaw W., Fleischer A., Bloomfeld R. Lymphomatoid papulosis in a patient with Crohn's disease treated with infliximab. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 965–6.
9. Leo A.M., Ermolovich T. Lymphomatoid papulosis while on efalizumab. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61: 540–1.
10. Garcia-Martinez P., Sitjas D., Llistosella E., et al. Imatinib treatment of lymphomatoid papulosis associated with myeloproliferative. *Acta Derm Venereol.* 2017; 97(7): 855–7. DOI: 10.2340/00015555-2669.
11. Mori M., Manuelli C., Pimpinelli N., et al. CD30-CD30 ligand interaction in primary cutaneous CD30(+) T-cell lymphomas: A clue to the pathophysiology of clinical regression. *Blood.* 1999; 94(9): 3077–83.
12. Toumi A., Fazal S., Litaïem N. Lymphomatoid Papulosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
13. Uchiyama A., Motegi S., Ishikawa O. Angioinvasive lymphomatoid papulosis (type E): a first Japanese case. *Eur J Dermatol.* 2016; 26: 507–8.
14. Nowicka D., Mertowska P., Mertowski S., et al. Etiopathogenesis, Diagnosis, and Treatment Strategies for Lymphomatoid Papulosis with Particular Emphasis on the Role of the Immune System. *Cells.* 2022; 11: 3697. DOI: 10.3390/cells11223697.
15. Wieser I., Oh C.W., Talpur R., Duvic M. Lymphomatoid papulosis: Treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74: 59–67.

## References

1. Macaulay W.L. Lymphomatoid papulosis. A continuing self-healing eruption, clinically benign--histologically malignant. *Arch Dermatol.* 1968; 97(1): 23–30. DOI: 10.1001/archderm.97.1.23.
2. Willemze R., Meyer C.J., Van Vloten W.A., Scheffer E. The clinical and histological spectrum of lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol.* 1982; 107(2): 131–44. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1982.tb00331.x.
3. Martinez-Cabriales S.A., Walsh S., Sade S., Shear N.H. Lymphomatoid papulosis: an update and review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(1): 59–73. DOI: 10.1111/jdv.15931.
4. Schiemann W.P., Pfeifer W.M., Levi E., et al. A deletion in the gene for transforming growth factor beta type I receptor abolishes growth regulation by transforming growth factor beta in a cutaneous Tcell lymphoma. *Blood.* 1999; 94: 2854–61.
5. Haro R., Juarez A., Diaz J.L., et al. Regional lymphomatoid papulosis of the breast restricted to an area of prior radiotherapy. *Cutis.* 2016; 97: E15–9.
6. Matoula T., Nikolaou V., Marinos L., et al. Lymphomatoid papulosis type D in a fingolimod-treated multiple sclerosis patient. *Mult Scler.* 2016; 22: 1630–1.
7. Park J.H., Lee J., Lee J.H., et al. Lymphomatoid papulosis in a patient treated with adalimumab for juvenile rheumatoid arthritis. *Dermatology.* 2012; 225: 259–63.
8. Outlaw W., Fleischer A., Bloomfeld R. Lymphomatoid papulosis in a patient with Crohn's disease treated with infliximab. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 965–6.
9. Leo A.M., Ermolovich T. Lymphomatoid papulosis while on efalizumab. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61: 540–1.
10. Garcia-Martinez P., Sitjas D., Llistosella E., et al. Imatinib treatment of lymphomatoid papulosis associated with myeloproliferative. *Acta Derm Venereol.* 2017; 97(7): 855–7. DOI: 10.2340/00015555-2669.
11. Mori M., Manuelli C., Pimpinelli N., et al. CD30-CD30 ligand interaction in primary cutaneous CD30(+) T-cell lymphomas: A clue to the pathophysiology of clinical regression. *Blood.* 1999; 94(9): 3077–83.
12. Toumi A., Fazal S., Litaïem N. Lymphomatoid Papulosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
13. Uchiyama A., Motegi S., Ishikawa O. Angioinvasive lymphomatoid papulosis (type E): a first Japanese case. *Eur J Dermatol.* 2016; 26: 507–8.
14. Nowicka D., Mertowska P., Mertowski S., et al. Etiopathogenesis, Diagnosis, and Treatment Strategies for Lymphomatoid Papulosis with Particular Emphasis on the Role of the Immune System. *Cells.* 2022; 11: 3697. DOI: 10.3390/cells11223697.
15. Wieser I., Oh C.W., Talpur R., Duvic M. Lymphomatoid papulosis: Treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74: 59–67.



16. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20): 2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
17. Wagner G., Rose C., Klapper W., Sachse M.M. Lymphomatoid papulosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020; 18(3): 199–205. DOI: 10.1111/ddg.14041.
18. Kempf W., Kerl K., Mitteldorf C. Cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2018; 37(1): 24–9. DOI: 10.12788/j.sder.2018.001.
19. Mani V., George R., Vijayakumar K., Nair S. Type D lymphomatoid papulosis simulating aggressive epidermotropic cytotoxic lymphoma. *Indian J Pathol Microbiol*. 2016; 59(1): 81–3. DOI: 10.4103/0377-4929.174823.
20. Валиев Т.Т., Ковригина А.М., Бельшева Т.С. Клинические и иммуноморфологические особенности лимфоматозного папулеза типа Е (обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения). *Клиническая онкогематология*. 2020; 13(4): 389–94. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-4-389-394.
21. Karai L.J., Kadin M.E., Hsi E.D., et al. Chromosomal rearrangements of 6p25.3 define a new subtype of lymphomatoid papulosis. *Am J Surg Pathol*. 2013; 37(8): 1173–81. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318282d01e.
22. Pomsoong C., Suchonwanit P., Chanprapaph K., et al. Pityriasis Lichenoides Et Varioliformis Acuta and Lymphomatoid Papulosis Type F: A Case Report of Two Entities in One Patient. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022; 15: 1759–65. DOI: 10.2147/CCID.S379577.
23. De Souza A., Camilleri M.J., Wada D.A., et al. Clinical histopathologic, and immunophenotypic features of lymphomatoid papulosis with CD8 predominance in 14 pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61: 993–1000.
24. Bekkenk M.W., Geelen F.A., van Voorst Vader P.C., et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 2000; 95: 3653–61.
25. Partarrieu-Mejías F., García-Legaz-Martínez M., Martínez-Domenech Á., et al. Methotrexate-resistant acral lymphomatoid papulosis with complete remission after psoralen-ultraviolet A therapy. *Dermatol Ther*. 2020; 33(4): e13782. DOI: 10.1111/dth.13782.
26. Kempf W., Pfaltz K., Vermeer M.H., et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011; 118: 4024–35.
27. Everett M.A. Treatment of lymphomatoid papulosis with methotrexate. *Br J Dermatol*. 1984; 111(5): 631.
28. Vonderheid E.C., Sajjadian A., Kadin M.E. Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34: 470–81.
29. Bruijn M.S., Horváth B., van Voorst Vader P.C., et al. Recommendations for treatment of lymphomatoid papulosis with methotrexate: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Br J Dermatol*. 2015; 173(5): 1319–22. DOI: 10.1111/bjd.13920.
30. Fernández-de-Misa R., Hernández-Machín B., Servitje O., et al. First-line treatment in lymphomatoid papulosis: a retrospective multicentre study. *Clin Exp Dermatol*. 2018; 43(2): 137–43. DOI: 10.1111/ced.13256.
31. Wieser I., Oh C.W., Talpur R., Duvic M. Lymphomatoid papulosis: treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74: 59–67.
32. Strathie Page S.J., Tait C.P. Mycophenolic acid in dermatology a century after its discovery. *Australas J Dermatol*. 2015; 56(1): 77–83. DOI: 10.1111/ajd.12259.
16. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20): 2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
17. Wagner G., Rose C., Klapper W., Sachse M.M. Lymphomatoid papulosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020; 18(3): 199–205. DOI: 10.1111/ddg.14041.
18. Kempf W., Kerl K., Mitteldorf C. Cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2018; 37(1): 24–9. DOI: 10.12788/j.sder.2018.001.
19. Mani V., George R., Vijayakumar K., Nair S. Type D lymphomatoid papulosis simulating aggressive epidermotropic cytotoxic lymphoma. *Indian J Pathol Microbiol*. 2016; 59(1): 81–3. DOI: 10.4103/0377-4929.174823.
20. Valiev T.T., Kovrigina A.M., Belysheva T.S. Clinical and Immunomorphological Characteristics of Lymphomatoid Papulosis Type E (Literature Review and Case Report). *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2020; 13(4): 389–94. (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-4-389-394.
21. Karai L.J., Kadin M.E., Hsi E.D., et al. Chromosomal rearrangements of 6p25.3 define a new subtype of lymphomatoid papulosis. *Am J Surg Pathol*. 2013; 37(8): 1173–81. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318282d01e.
22. Pomsoong C., Suchonwanit P., Chanprapaph K., et al. Pityriasis Lichenoides Et Varioliformis Acuta and Lymphomatoid Papulosis Type F: A Case Report of Two Entities in One Patient. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022; 15: 1759–65. DOI: 10.2147/CCID.S379577.
23. De Souza A., Camilleri M.J., Wada D.A., et al. Clinical histopathologic, and immunophenotypic features of lymphomatoid papulosis with CD8 predominance in 14 pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61: 993–1000.
24. Bekkenk M.W., Geelen F.A., van Voorst Vader P.C., et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 2000; 95: 3653–61.
25. Partarrieu-Mejías F., García-Legaz-Martínez M., Martínez-Domenech Á., et al. Methotrexate-resistant acral lymphomatoid papulosis with complete remission after psoralen-ultraviolet A therapy. *Dermatol Ther*. 2020; 33(4): e13782. DOI: 10.1111/dth.13782.
26. Kempf W., Pfaltz K., Vermeer M.H., et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011; 118: 4024–35.
27. Everett M.A. Treatment of lymphomatoid papulosis with methotrexate. *Br J Dermatol*. 1984; 111(5): 631.
28. Vonderheid E.C., Sajjadian A., Kadin M.E. Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol*. 1996; 34: 470–81.
29. Bruijn M.S., Horváth B., van Voorst Vader P.C., et al. Recommendations for treatment of lymphomatoid papulosis with methotrexate: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Br J Dermatol*. 2015; 173(5): 1319–22. DOI: 10.1111/bjd.13920.
30. Fernández-de-Misa R., Hernández-Machín B., Servitje O., et al. First-line treatment in lymphomatoid papulosis: a retrospective multicentre study. *Clin Exp Dermatol*. 2018; 43(2): 137–43. DOI: 10.1111/ced.13256.
31. Wieser I., Oh C.W., Talpur R., Duvic M. Lymphomatoid papulosis: treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74: 59–67.
32. Strathie Page S.J., Tait C.P. Mycophenolic acid in dermatology a century after its discovery. *Australas J Dermatol*. 2015; 56(1): 77–83. DOI: 10.1111/ajd.12259.

33. AbuHilal M., Walsh S., Shear N. Associated Hematolymphoid Malignancies in Patients With Lymphomatoid Papulosis: A Canadian Retrospective Study. *J Cutan Med Surg.* 2017; 21(6): 507–12. DOI: 10.1177/1203475417716366.
34. Champagne T., Walsh S. Mycophenolic acid for lymphomatoid papulosis. *J Cutan Med Surg.* 2013; 17(5): 332–4. DOI: 10.2310/7750.2013.12111.
35. van de Donk N.W., Dhimolea E. Brentuximab vedotin. *MAbs.* 2012; 4(4): 458–65. DOI: 10.4161/mabs.20230.
36. Lewis D.J., Talpur R., Huen A.O., et al. Brentuximab Vedotin for Patients With Refractory Lymphomatoid Papulosis: An Analysis of Phase 2 Results. *JAMA Dermatol.* 2017 Dec 1; 153(12): 1302–6. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.3593.
37. Горенкова Л.Г., Кравченко С.К., Белоусова И.Э. Возможности брентуксимаб ведотина в лечении рецидивирующих/рефрактерных форм кожных Т-клеточных лимфом: обзор литературы и собственные наблюдения. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019; 95(2): 42–9. DOI: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-42-49.
38. Torres-Navarro I., Navarro-Mira M.Á., de Unamuno-Bustos B., Botella-Estrada R. Successful treatment with imatinib of lymphomatoid papulosis associated with myeloproliferative hypereosinophilic syndrome with PDGFRA rearrangement. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020; 18(4): 378–80. DOI: 10.1111/ddg.14064.
39. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005; 105(10): 3768–85.
40. Miquel J., Fraitag S., Hamel-Teillac D., et al. Lymphomatoid papulosis in children: a series of 25 cases. *Br J Dermatol.* 2014; 171(5): 1138–46. DOI: 10.1111/bjd.13061.
41. Nijsten T., Curiel-Lewandrowski C., Kadin M.E. Lymphomatoid papulosis in children: a retrospective cohort study of 35 cases. *Arch Dermatol.* 2004; 140(3): 306–12. DOI: 10.1001/archderm.140.3.306.
42. Younes A., Bartlett N.L., Leonard J.P., et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med.* 2010; 363(19): 1812–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1002965.
43. Duvic M., Tetzlaff M.T., Gangar P., et al. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *J Clin Oncol.* 2015; 33(32): 3759–65. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.3787.
44. Mascolo A., Scavone C., Bertini M., et al. Safety of Anticancer Agents Used in Children: A Focus on Their Off-Label Use Through Data From the Spontaneous Reporting System. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 621.
33. AbuHilal M., Walsh S., Shear N. Associated Hematolymphoid Malignancies in Patients With Lymphomatoid Papulosis: A Canadian Retrospective Study. *J Cutan Med Surg.* 2017; 21(6): 507–12. DOI: 10.1177/1203475417716366.
34. Champagne T., Walsh S. Mycophenolic acid for lymphomatoid papulosis. *J Cutan Med Surg.* 2013; 17(5): 332–4. DOI: 10.2310/7750.2013.12111.
35. van de Donk N.W., Dhimolea E. Brentuximab vedotin. *MAbs.* 2012; 4(4): 458–65. DOI: 10.4161/mabs.20230.
36. Lewis D.J., Talpur R., Huen A.O., et al. Brentuximab Vedotin for Patients With Refractory Lymphomatoid Papulosis: An Analysis of Phase 2 Results. *JAMA Dermatol.* 2017 Dec 1; 153(12): 1302–6. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.3593.
37. Gorenkova L. G., Kravchenko S. K., Belousova I. E. Potentials of brentuximab vedotin in the treatment of relapse/refractory cutaneous T-cell lymphomas: literature review and authors' observation. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2019; 95(2): 42–9. (In Russian) DOI: 10.25208/0042-4609-2019-95-2-42-49.
38. Torres-Navarro I., Navarro-Mira M.Á., de Unamuno-Bustos B., Botella-Estrada R. Successful treatment with imatinib of lymphomatoid papulosis associated with myeloproliferative hypereosinophilic syndrome with PDGFRA rearrangement. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020; 18(4): 378–80. DOI: 10.1111/ddg.14064.
39. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005; 105(10): 3768–85.
40. Miquel J., Fraitag S., Hamel-Teillac D., et al. Lymphomatoid papulosis in children: a series of 25 cases. *Br J Dermatol.* 2014; 171(5): 1138–46. DOI: 10.1111/bjd.13061.
41. Nijsten T., Curiel-Lewandrowski C., Kadin M.E. Lymphomatoid papulosis in children: a retrospective cohort study of 35 cases. *Arch Dermatol.* 2004; 140(3): 306–12. DOI: 10.1001/archderm.140.3.306.
42. Younes A., Bartlett N.L., Leonard J.P., et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med.* 2010; 363(19): 1812–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1002965.
43. Duvic M., Tetzlaff M.T., Gangar P., et al. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *J Clin Oncol.* 2015; 33(32): 3759–65. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.3787.
44. Mascolo A., Scavone C., Bertini M., et al. Safety of Anticancer Agents Used in Children: A Focus on Their Off-Label Use Through Data From the Spontaneous Reporting System. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 621.

## Информация об авторах

**Волкова Анастасия Сергеевна**, детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: anastasia.sergeevna.volkova@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

**Валиев Тимур Теймуразович\***, доктор медицинских наук, заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: timurvaliev@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

## Information about the authors

**Anastasiya S. Volkova**, Pediatric Oncologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) № 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,  
e-mail: anastasia.sergeevna.volkova@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

**Timur T. Valiev\***, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) № 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,  
e-mail: timurvaliev@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

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

**Alla M. Kovrigina**, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathology Department, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: kovrigina.a@blood.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

**Белышева Татьяна Сергеевна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: klinderma@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

**Tatyana S. Belysheva**, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Scientific Advisory Division of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,  
e-mail: klinderma@bk.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

**Варфоломеева Светлана Рафаэлевна**, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-178>

**Svetlana R. Varfolomeeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,  
e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-178>

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 15.11.2023  
Принята к печати: 20.12.2023

**\* Corresponding author**

Received 15 Nov 2023  
Accepted 20 Dec 2023