

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-42-49>

Возможности брентуксимаб ведотина в лечении рецидивирующих/рефрактерных форм кожных Т-клеточных лимфом: обзор литературы и собственные наблюдения

Горенкова Л. Г.^{1*}, Кравченко С. К.¹, Белоусова И. Э.^{2,3}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии
Министерства здравоохранения Российской Федерации

125167, Российская Федерация, г. Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4А

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации

194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

³ Санкт-Петербургский медико-социальный институт

195271, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Кондратьевский просп., д. 72, лит. «А»

Первичные кожные Т-клеточные лимфомы представляют собой гетерогенную группу Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, развивающихся преимущественно в коже и характеризующихся особенностями диагностики, клинического течения и терапевтического подхода. Грибовидный микоз составляет более половины кожных лимфом, в четверти случаев диагностируются CD30⁺ лимфопролиферативные заболевания кожи (первичная кожная анапластическая лимфома и лимфоматоидный папулез), а остальная часть представлена редко встречающимися опухолями, в том числе первичной кожной периферической Т-клеточной лимфомой неспецифицированной.

Активационный антиген CD30 является клеточным мембранным гликопротеином, относящимся к семейству факторов некроза опухоли. Опухолевые клетки при первичных кожных CD30-позитивных лимфомах кожи экспрессируют CD30 более чем в 75 %, при других нозологических формах его детекция также может встречаться, но в меньшей степени.

Большинство пациентов с кожными CD30⁺ лимфопролиферативными заболеваниями имеют индолентное течение с благоприятным прогнозом, примерно в 30 % развивается резистентное течение болезни и в 8 % случаев регистрируются смертельные исходы от лимфомы [1].

Системная иммуномодулирующая или химиотерапия часто применяется для развернутых стадий заболеваний, с недавних пор в клиническую практику для лечения кожных лимфом включены моноклональные антитела, одним из которых является брентуксимаб ведотин — CD30-моноклональное антитело, конъюгированное с монометилауристатином Е.

Мы приводим описание двух клинических случаев пациентов с постоянно рецидивирующим течением лимфоматоидного папулеза и рефрактерной формы первичной кожной периферической Т-клеточной лимфомы неспецифицированной. В результате таргетной терапии препаратом брентуксимаб ведотин как в монорежиме, так и в сочетании с химиотерапией у обоих пациентов удалось получить стойкую длительную ремиссию.

Ключевые слова: кожные лимфомы, первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная, лимфоматоидный папулез, лечение, брентуксимаб ведотин, ремиссия заболевания

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: 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):42–49. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-42-49>

Potentials of brentuximab vedotin in the treatment of relapse/refractory cutaneous T-cell lymphomas: literature review and authors' observation

Liliya G. Gorenkova^{1*}, Sergey K. Kravchenko¹, Irena E. Belousova^{2,3}

¹National Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russian Federation
Novy Zykovsky proezd, 4A, Moscow, 125167, Russian Federation

²S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation
Akademika Lebedeva str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

³Saint Petersburg Medico-Social Institute
Kondratievsky prospect, 72, letter "A", Saint Petersburg, 195271, Russian Federation

Primary cutaneous T-cell lymphomas encompass a heterogeneous group of T-cell lymphoproliferative disorders developing primarily in the skin and characterized by a number of specific diagnostic, clinical, and therapeutic features. Mycosis fungoides accounts for more than half of all cutaneous lymphoma cases, while CD30⁺ lymphoproliferative diseases of the skin (primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma and lymphomatoid papulosis) constitute one-fourth of them and the remaining cases are rare tumour types, including primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified/not otherwise specified.

Activation antigen CD30 is a cell membrane glycoprotein of the tumour necrosis factor family. More than 75 % of primary cutaneous CD30-positive lymphoma cells express CD30; it may be detected in other diseases as well, but to a lesser extent.

Most patients with cutaneous CD30⁺ lymphoproliferative diseases have indolent disease and a favourable prognosis; resistant disease is observed in approximately 30 % of sufferers, and fatal outcomes occur in 8 % of cases [1].

Systemic immunomodulatory therapy or chemotherapy is often used in advanced disease. Monoclonal antibodies were recently introduced into clinical practice for the treatment of cutaneous lymphomas. One of these agents is brentuximab vedotin, a CD30-monoclonal antibody conjugated to monomethyl auristatin E.

We present two case reports: one of frequently recurring lymphomatoid papulosis and the other of refractory primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified/not otherwise specified. Targeted therapy with brentuximab vedotin, either alone or in combination with chemotherapy, resulted in a sustained, long-lasting remission in both cases.

Keywords: cutaneous lymphoma, primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma NOS, lymphomatoid papulosis, treatment, brentuximab vedotin, complete remission

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: 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):42–49. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-2-42-49>

Введение

Первичные кожные Т-клеточные лимфомы относятся к неходжкинским лимфомам, характеризующимся накоплением клональных опухолевых лимфоцитов первично в коже.

Их них более половины случаев составляет грибовидный микоз, около 25 % — CD30⁺ лимфопролиферативные заболевания кожи (первичная кожная анапластическая лимфома и лимфоматоидный папулез (ЛиП)), и остальную часть — редко встречаемые опухоли, в том числе первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная [2].

ЛиП относится к первичным кожным CD30⁺ лимфомам, характеризуется хроническим рецидивирующим течением с тенденцией к саморегрессии кожных элементов, представленных папулами или узлами с различной локализацией и вариабельным количеством. Как правило, в течение 3–12 недель отмечается самостоятельное разрешение образований, нередко с образованием рубцов, гипо- и гиперпигментных пятен. Заболевание характеризуется хроническим течением и в 20 % случаев ассоциируется с развитием других лимфопролиферативных заболеваний (грибовидный микоз, кожная анапластическая лимфома, лимфогранулематоз) [3]. Однако лечение ЛиП не приводит к снижению риска развития вторичных опухолей [4].

Терапия ЛиП ориентирована, как правило, на количество и распространенность кожных высыпаний и частоту рецидивов. Первой линией лечения является применение топических глюкокортикостероидов (ГКС), малых доз химиотерапевтических агентов (метотрексат), узкополное ультрафиолетовое облучение спектра В, ПУВА-терапия [5]. Не существует доказательств о превосходстве любых из этих методов терапии: частота ответа на локальную терапию с ГКС в среднем составляет 46 %, ПУВА-терапию — 56 %, метотрексат 57–88 % [6].

Проблемой является лечение часто рецидивирующего течения ЛиП, особенно после нескольких линий терапии. В этих случаях, а также для пациентов, у которых отмечается выраженный зуд, образование рубцов и/или язв, брентуксимаб ведотин (БВ) может быть успешно использован в виде монотерапии [7]. Согласно результатам анализа 2-й фазы исследования БВ у пациентов с рефрактерным течением ЛиП, в 100 % случаев был получен полный клинический ответ уже после 1-й инфузии препарата, и медиана продолжительности ответа составила 20 недель (6–103) [8].

Первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная (ПТКЛ NOS) представляет собой группу заболеваний, которые не могут быть отнесены к той или иной нозологической форме кожных лимфом, являясь диагнозом исключения. Критериями верификации данного диагноза принято считать отсутствие анамнеза грибовидного микоза (ГМ), а именно проградияльной смены пятен, бляшек и узлов, отсутствие внекожных очагов при комплексном стадировании пациента, наличие, как правило, множественных быстро растущих опухолей на туловище и нижних конечностях, за исключением головы и шеи, диффузный или нодулярный рост клеток малого, среднего или крупного размера, α/β -фенотип опухолевых клеток, отсутствие эпидермотропизма, экспрессии вируса Эпштейна — Барр, наличие в инфильтрате

небольшого количества CD30⁺ клеток [9]. ПТКЛ NOS встречается одинаково часто во взрослой популяции как у мужчин, так и женщин.

Прогноз при данном заболевании неблагоприятный, 5-летняя выживаемость менее 20 % [10, 11].

Лечение ПТКЛ NOS в настоящее время не стандартизировано и основано на использовании курсов системной химиотерапии, применяемых для лечения нодальных аналогов. При выборе терапии индукции используют антрациклинсодержащие режимы — курсы СНОР/СНОЕР. Согласно рекомендациям Общего Национального онкологического сообщества (NCCN) и Российским клиническим рекомендациям, применяют следующую тактику: при развитии общего ответа у молодых сохранных пациентов проводят консолидацию высокодозной химиотерапией и трансплантацию аутологичных стволовых клеток крови. В прогрессии/рецидиве заболевания при сохранении химиочувствительности опухоли в терапии второй линии (курсы по программе DHAP/ICE/GemOx) пациентам моложе 60 лет рекомендовано проведение трансплантации аллогенного костного мозга [12, 13].

Новым и перспективным направлением для повышения эффективности лечения является добавление в программу системного химиотерапевтического воздействия моноклональных антител.

Брентуксимаб ведотин — CD30-моноклональное антитело, конъюгированное с монометилауристатином Е, зарегистрирован на территории Российской Федерации в феврале 2016 года. Препарат впервые показал высокую эффективность в терапии рецидивов/рефрактерных форм анапластической крупноклеточной лимфомы. В настоящее время область его применения значимо расширяется: более 39 только зарегистрированных исследований на сайте клинических исследований (www.clinicaltrials.gov). В том числе активно изучается его эффективность и переносимость при кожных Т-клеточных лимфомах. Анализируя опубликованные данные по применению БВ в терапии ГМ, синдрома Сезари, трансформации ГМ в крупноклеточную лимфому, CD30⁺ кожных лимфомах, более чем 2/3 пациентов ответили на лечение, несмотря на множество линий терапии (медиана предшествующих воздействий — 3,1 для первичной кожной анапластической лимфомы и 4,2 для ГМ [7]).

При оценке связи между уровнем экспрессии CD30 и глубиной ответа было выявлено, что, несмотря на преимущество в ответе на БВ у пациентов с более высокой экспрессией CD30 (медиана CD30_{max} 15 %), не было получено статистически значимых различий в продолжительности ответа, беспрогрессивной и бессобытийной выживаемости [14].

Описание применения БВ в терапии первичной кожной ПТКЛ NOS в доступной нам литературе не найдено.

Клинические примеры

Случай 1

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» обратился мужчина 47 лет с жалобами на высыпания на коже лица, шеи и верхней половины туловища.

Из анамнеза известно, что около 5 лет назад пациент проходил лечение по поводу лимфомы Ходжкина и уже в то время отмечал узелковые элементы на лице (биопсия не выполнялась). Через год после окончания

химиотерапии отмечен возврат папул в той же локализации с частичной саморегрессией (рис. 1). С целью исключения рецидива лимфомы Ходжкина было выполнено ПЭТ/КТ (позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией) исследование, по данным которого признаков специфической метаболически активной ткани не выявлено.

Выполнена биопсия узелкового элемента кожи лица. При гистологическом исследовании в дерме обнаруживался неэпидермотропный крупноочаговый инфильтрат клинообразной формы, проникающий в подкожную жировую клетчатку (рис. 2а) и состоящий из лимфоидных клеток малых и средних размеров, эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов, а также из крупных атипичных лимфоидных клеток, рассеянных в инфильтрате (рис. 2б). Крупные атипичные клетки экспрессировали CD3, CD4 и CD30 антиген (рис. 3а, б). Реактивные лимфоидные клетки малых и средних размеров экспрессировали Т- и В-клеточные маркеры.

Таким образом, гистологические признаки, иммунофенотип опухолевых клеток и данные клинической картины соответствовали диагнозу лимфоматозный папулез, тип А.

Несмотря на тенденцию элементов к саморегрессии, пациента беспокоили косметические дефекты в виде образования гиперпигментации, небольших рубчиков в местах разрешения предшествующих узелковых элементов, средняя продолжительность разрешения превышала 12 недель. Пациенту был проведен курс узкополосной UVB-терапии, что привело к непродолжительному временному эффекту. Терапия малыми дозами метотрексата (25 мг в неделю в течение 4 недель) осложнилось развитием генерализованной токсикодермической реакции.

В связи с этим было принято решение о начале таргетной терапии. После 1-го введения брентуксимаб ведотина в стандартной дозе (1,8 мг/кг массы тела) отмечена полная регрессия образований (рис. 4).

Суммарно выполнено 6 циклов монотерапии брентуксимаб ведотином. Достигнута полная ремиссия заболевания, при сроке наблюдения 1,5 года признаков рецидива не обнаружено.



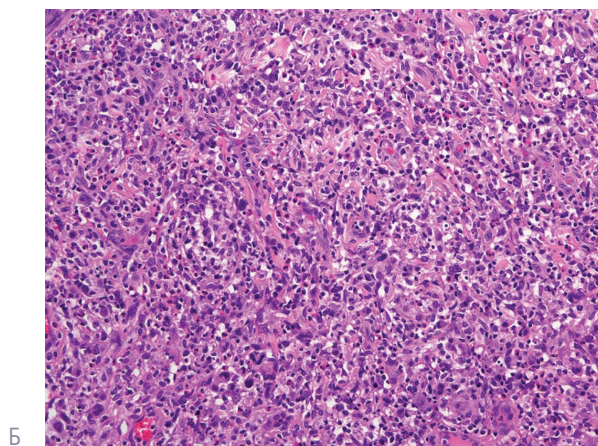
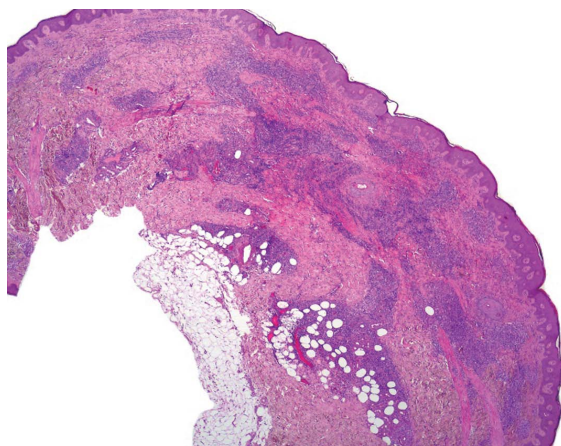
Рис. 1. Множественные узелковые элементы на коже лица, шеи и верхней половины туловища
Fig. 1. Multiple nodular elements on the skin of the face, neck and upper half of the body

Случай 2

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» обратился мужчина 32 лет с жалобами на множественные опухолевидные узлы размерами более 2–3 см в диаметре.

Из анамнеза известно, что в марте 2016 г. пациент отметил появление на коже левой голени и верхних конечностей множественных узлов с тенденцией к быстрому росту.

Выполнена биопсия узла кожи левой голени. При гистологическом исследовании в дерме обнаруживался диффузный неэпидермотропный инфильтрат, состоящий



А

Б

Рис. 2. Гистологическое исследование биоптата узелкового элемента: А — неэпидермотропный крупноочаговый инфильтрат клинообразной формы, проникающий в подкожную жировую клетчатку; Б — инфильтрат состоит из лимфоидных клеток малых и средних размеров, эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов, а также из крупных атипичных лимфоидных клеток, рассеянных в инфильтрате
Fig. 2. Histological examination of a nodule biopsy specimen: А — non-epidermotropic large-focal wedge-shaped infiltrate penetrating the subcutaneous fatty tissue; Б — infiltrate consisting of small and medium sized lymphoid cells, eosinophilic and neutrophilic leukocytes, as well as large atypical lymphoid cells scattered across the infiltrate

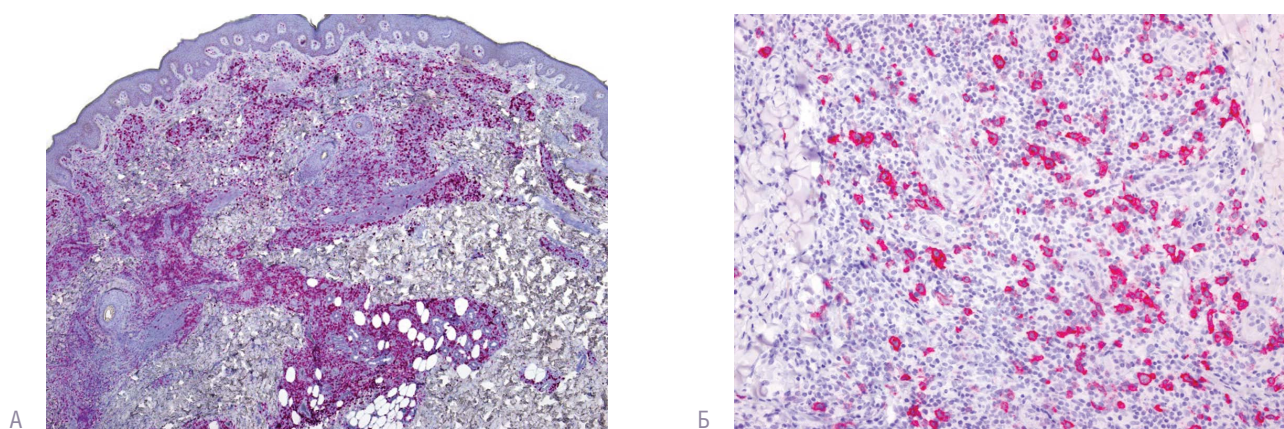


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование биоптата узелкового элемента: А — крупные атипичные клетки экспрессируют CD30 антиген; Б — крупные атипичные клетки экспрессируют CD30 антиген (окрашивание на мембране клеток и в зоне комплекса Гольджи)
 Fig. 3. Immunohistochemical study of a nodule biopsy specimen: А — large atypical cells expressing the CD30 antigen; Б — large atypical cells expressing the CD30 antigen (staining on the cell membrane and in the Golgi complex)



Рис. 4. Полная регрессия высыпаний после первого введения брентуксимаб ведотина
 Fig. 4. Complete regression of lesions after the first injection of brentuximab vedotin

из атипичных лимфоидных клеток малого, среднего и крупного размера (рис. 5 а, б), экспрессировавших CD2, CD3 и CD4 антигены с практически полной потерей экспрессии CD5. Меньшее количество клеток инфильтрата экспрессировали CD8 антиген, CD20-позитивные В-лимфоциты располагались небольшими скоплениями. Индекс пролиферативной активности (Ki-67) составлял около 70–80 % от всех клеток инфильтрата. Экспрессия CD30 определялась на 5–10 % опухолевых клеток (рис. 6).

При молекулярно-генетическом исследовании методом ПЦР выявлена реаранжировка генов бета-цепи Т-клеточного рецептора.

Для исключения вторичного поражения кожи при нодальных Т-клеточных лимфомах выполнено комплексное стадирование пациента, в том числе ПЭТ/КТ и трепанобиопсия костного мозга: внекожных очагов выявлено не было.

Суммируя данные анамнеза, клинической картины и лабораторных исследований, верифицирован диагноз первичной кожной периферической Т-клеточной лимфомы неспецифицированной.

Учитывая молодой возраст пациента и неблагоприятный прогноз, было принято решение провести 4 курса

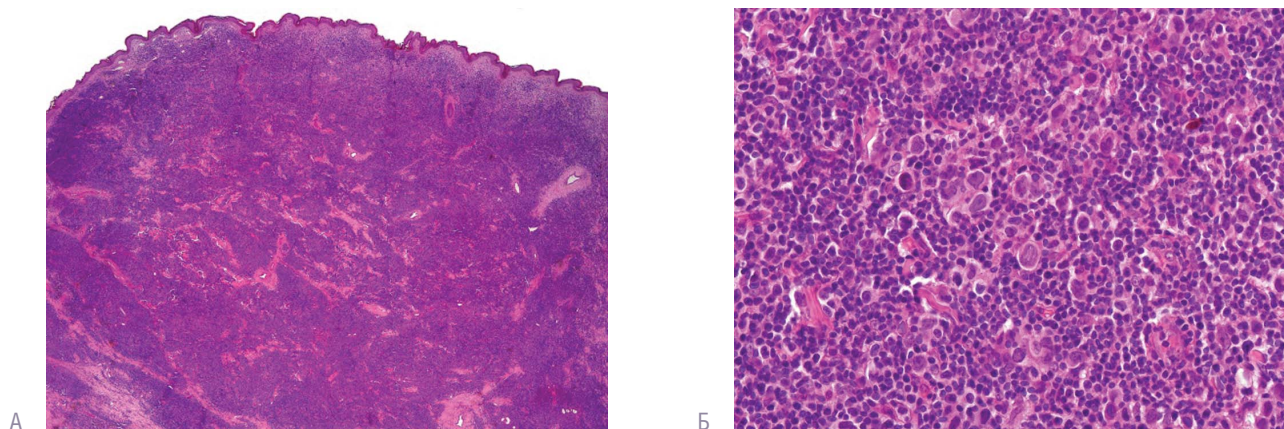


Рис. 5. Гистологическое исследование кожного опухолевого узла: А — диффузный неэпидермотропный лимфоидный инфильтрат в дерме; Б — инфильтрат состоит из атипичных лимфоидных клеток малого, среднего и крупного размера
 Fig. 5. Histological examination of a skin tumour nodule: А — diffuse non-epidermotropic lymphoid infiltration in the dermis; Б — infiltrate consisting of atypical small-, medium- and large-sized lymphoid cells

высокодозной химиотерапии с включением высоких доз метотрексата, Л-аспарагиназы. По основному заболеванию получен положительный противоопухолевый ответ в виде частичной регрессии узлов, однако в межкурсовом интервале после 4-го курса ХТ отмечено появление новых идентичных образований.

Больному начата 2-я линия терапии с включением препарата гемцитабина, выполнено 3 курса системной химиотерапии по программе ESGAP (этопозид, солумедрол, гемцитабин, цисплатин). В результате опухолевые очаги стали постепенно сокращаться в размерах, пациенту планировалась трансплантация костного мозга для консолидации полученной ремиссии заболевания. После 3-го курса в перерыве вновь отмечена прогрессия заболевания — появился и быстро увеличивался в размерах опухолевидный узел на коже ягодицы (рис. 7) и увеличился в размерах паховый лимфатический узел.

Учитывая рефрактерное течение заболевания, принято решение о проведении 3-й линии терапии с добавлением брентуксимаб ведотина.

Было выполнено 7 циклов лечения, достигнута ремиссия заболевания в виде полного разрешения кожных очагов, на остаточные элементы выполнен курс дистанционной лучевой терапии (СОД 39 Грей).

Учитывая прогрессирующее течение лимфомы, неблагоприятный прогноз, молодой возраст пациента, наличие HLA-идентичного сиблинга, пациенту планируется с целью консолидации стойкой полной ремиссии заболевания выполнение аллогенной трансплантации костного мозга. Срок наблюдения после завершения курсов с брентуксимаб ведотином 12 месяцев, признаков возврата заболевания не отмечается (рис. 8).

Заключение

Первичные кожные лимфомы представлены широким спектром нозологических форм, имеющих различное клиническое проявление, диагностические критерии, прогноз и терапевтические опции. Определение экспрессии CD30 антигена на опухолевых клетках имеет переменную характеристику в группе Т-клеточных лимфопротифераций с первичным вовлечением кожи, так, при CD30⁺ кожных лимфомах, в том числе Лип, отмечается высокий уровень экспрессии антигена, в то время как при ПТКЛ NOS могут быть позитивны единичные опухолевые клетки.

Клиническое течение Лип, как правило, характеризуется образованием папул или узлов на различных участках кожных покровов, обладающих 100 % саморегрессией. Различен лишь промежуток времени до самостоятельного разрешения элементов и наличие или отсутствие косметических дефектов после регрессирования. Лип хорошо отвечает на локальную и другие виды лечения, но в большинстве случаев быстро рецидивирует.

ПТКЛ NOS составляет редкую группу кожных Т-клеточных лимфом, являясь диагнозом исключения. Она клинически характеризуется появлением и быстрым ростом опухолевидных узлов, прогноз значительно хуже в сравнении с другими формами лимфопротиферативных кожных заболеваний. Учитывая редкую частоту встречаемости, в настоящее время стандартов терапии не разработано. Как правило, применяются интенсивные химиотерапевтические режимы по аналогии

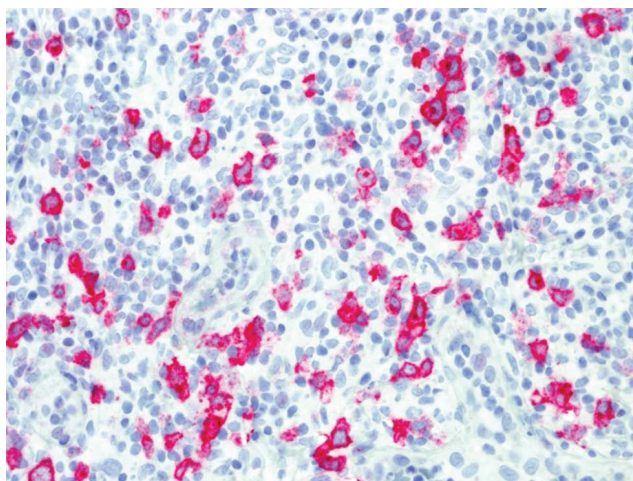


Рис. 6. Экспрессия CD30 определялась на 5–10 % опухолевых клеток
Fig. 6. Expression of CD30 was determined for 5–10% of tumour cells



Рис. 7. Опухолевидный быстро растущий узел на коже ягодиц
Fig. 7. Tumorous rapidly growing node on the skin of the buttocks



Рис. 8. Полное разрешение узла с образованием рубцовых изменений на коже ягодицы после терапии
Fig. 8. Complete resolution of the node with the formation of cicatricial changes on the skin of the buttock after therapy

с нодальными периферическими Т-клеточными лимфомами, вплоть до трансплантации костного мозга.

Использование таргентной терапии, а именно моноклонального CD30-антитела, соединенного с цитостатиком, повышает терапевтические возможности в тех ситуациях, где рутинные лечебные опции оказываются неэффективными. Впервые эффективность брентукси-

маб ведотина была оценена при рефрактерных формах нодальных анапластических лимфом — общий ответ у пациентов как минимум после 3 линий высокодозной химиотерапии был получен в 86 % случаев. Успешный опыт применения препарата способствовал расширению его использования при других лимфомах, включая кожные Т-клеточные опухоли. Также важным и инновационным является сохранение эффективности препарата и при низкой экспрессии антигена CD30 в ряде заболеваний. Возможным объяснением данного феномена являются теории о противоопухолевом эффекте препарата-«спутника», когда воздействие на субстрат заболевания происходит за счет высвобождения монотилауристатина E, так как клинические исследования применения только моноклонального антитела CD30 (SGN30) не показали столь хороших результатов. Не исключается и невысокая чувствительность иммуногистохимического метода при детекции экспрессии CD30 антигена.

Наши клинические наблюдения двух пациентов с рецидивирующим течением Лип и рефрактерной

к 2 линиям терапии ПТКЛ NOS показали высокую чувствительность опухолей к проведению таргентной терапии.

В первом случае удалось достичь полного клинического ответа после 1-го цикла монотерапии БВ, который сохраняется в течение года на момент публикации. Применяемые ранее методы воздействия не приводили к продолжительной ремиссии.

У второго пациента заболевание имело постоянно прогрессирующее течение, несмотря на использование высокодозных курсов химиотерапии с включением максимально потенциально эффективных препаратов при данном заболевании. Сочетание БВ с системной химиотерапией по программе DехаBeat также позволило достичь максимально продолжительной регрессии кожных опухолевых элементов.

Планируемые проспективные исследования эффективности таргентной терапии кожных Т-клеточных лимфом на большем количестве пациентов позволят определить роль и точку приложения БВ для рационального использования данного препарата. ■

Литература/References

1. Talpur R., Singh L., Daulat S., Liu P., Seyfer S., Trynosky T. et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res.* 2012;18:5051–5060.
2. Willemze R., Jaffe E. S., Burg G., Cerroni L., Berti E., Swerdlow S. H. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005;105(10):3768–3785.
3. Белоусова И. Э. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных лимфомами кожи. М., 2015. [Belousova I. E. Federal clinical practice guidelines for the management of patients with lymphomas of the skin. Moscow, 2015. (In Russ.)]
4. 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(1):59–67.
5. Bekkenk M. W., Geelen F. A., van Voorst Vader P. C., Heule F., Geerts M. L., van Vloten W. A. 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 Jun 15;95(12):3653–3661.
6. Newland K. M., McCormack C. J., Twigger R., Buelens O., Hughes C. F., Lade S. et al. The efficacy of methotrexate for lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):1088–1090.
7. Enos T. H., Feigenbaum L. S., Wickless H. W. Brentuximab vedotin in CD30+ primary cutaneous T-cell lymphomas: a review and analysis of existing data. *Int J Dermatol.* 2017 Dec;56(12):1400–1405.
8. Lewis D. J., Talpur R., Huen A. O., Tetzlaff M. T., Duvic M. Brentuximab Vedotin for patients with refractory lymphomatoid papulosis. An analysis of phase 2 results. *JAMA Dermatol.* 2017 Dec 1;153(12):1302–1306.
9. Cerroni L. Skin lymphoma: the illustrated guide/Lorenzo Cerroni. 4th ed. Wiley-Blackwell, 2014. P. 155–162.
10. Swerdlow S. H., Campo E., Pileri S. A., Harris N. L., Stein H., Siebert R. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127:2375–2390.
11. Niitsu N., Kohori M., Higashihara M., Bessho M. Phase II study of the irinotecan (CPT-11), mitoxantrone and dexamethasone regimen in elderly patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2007 Jan;98(1):109–112.
12. Truemper I., Wulf G., Ziepert M. et al. Alemtuzumab added to CHOP for treatment of peripheral T-cell lymphoma of the elderly: final results of 116 patients treated in the international ACT-2 phase III trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2016 May 20;34(15 Suppl):7500.
13. Spectrum Pharmaceuticals, Inc. Phase 1 Dose Finding Study of Belinostat Plus Cyclophosphamide/Vincristine/Doxorubicin/Prednisone (CHOP) Regimen (BelCHOP) for Treatment of Patients With Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL). In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01839097> [cited 2017 March 31].
14. Kim Y. H., Tavallaei M., Sundram U., Salva K. A., Wood G. S., Li S. et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sezary syndrome with variable CD30 expression level: a multi-institution collaborative project. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 10;33(32):3750–3758.

Информация об авторах

Лилия Гамилевна Горенкова* — к.м.н., научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационарами Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (926) 600-79-09, +7 (495) 612-23-61; e-mail: l.aitova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>

Сергей Кириллович Кравченко — к.м.н., доцент, заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационарами Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел. +7 (495) 613-24-46; e-mail: kravchenko.s@blood.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7721-2074>

Ирена Эдуардовна Белоусова — д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; профессор кафедры патологической анатомии Санкт-Петербургского медико-социального института; e-mail: irena.belousova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4374-4435>

Information about the authors

Liliya G. Gorenkova* — Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Intensive High-dose Chemotherapy for Hemoblastosis with a Hospital and Outpatient Facility, National Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (926) 600-79-09, +7 (495) 612-23-61; e-mail: l.aitova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>

Sergey K. Kravchenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Intensive High-dose Chemotherapy for Hemoblastosis with a Hospital and Outpatient Facility, National Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russian Federation; tel. +7 (495) 613-24-46; e-mail: kravchenko.s@blood.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7721-2074>

Irena E. Belousova — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Skin and Venereal Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; Prof. of the Department of Pathological Anatomy, Saint Petersburg Medico-Social Institute; e-mail: irena.belousova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4374-4435>