

## Рядък случай на първичен тънкочревен анапластичен едроклетъчен лимфом

А. Коцев<sup>1</sup>, Д. Петрова<sup>1</sup>, К. Александрова<sup>2</sup>, М. Славова<sup>2</sup>, Л. Шемелкова<sup>2</sup>, Е. Хаджиев<sup>2</sup>,  
А. Йонков<sup>3</sup>, Б. Милев<sup>4</sup> и С. Христова<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Отделение по гастроентерология, <sup>2</sup>Клиника по хематология,

<sup>3</sup>Клиника по обща и чернодробно-панкреатична хирургия, <sup>4</sup>Клиника по образна диагностика,

<sup>5</sup>Клиника по обща и клинична патология, УМБАЛ „Александровска“ – София

## RARE CASE OF PRIMARY SMALL INTESTINAL ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA

A. Kotsev<sup>1</sup>, D. Petrova<sup>1</sup>, K. Aleksandrova<sup>2</sup>, M. Slavova<sup>2</sup>, L. Shemelkova<sup>2</sup>, E. Hadzhiev<sup>2</sup>,  
A. Yonkov<sup>3</sup>, B. Milev<sup>4</sup> and S. Hristova<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Gastroenterology Unit, <sup>2</sup>Clinic of Hematology, <sup>3</sup>Clinic of General, Hepatobiliary and Pancreatic Surgery,

<sup>4</sup>Clinic of Diagnostic Imaging, <sup>5</sup>Clinic of General and Clinical Pathology, University Hospital „Aleksandrovska“ – Sofia

<p><b>Резюме:</b></p> <p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>	<p>Злокачествените тумори на тънкото черво са редки и обикновено се диагностицират късно. Представяме случай на пациент с първичен тънкочревен анапластичен едроклетъчен лимфом (АЕЛ), нулевоклетъчен вариант, IV клиничен стадий. Морфологични промени бяха характерни за АЕЛ, но експресия на CD30, както и на анапластична лимфома киназа (ALK), AE1-AE3, S-100, Melanoma Ab, c-kit, CD34, CD20, CD5, CD45, CD45RO, CD3, EMA, CEA, AFP и PLAP, не бе установена. При пациента бяха проведени хирургично лечение и химиотерапия, но болестта напредна бързо и завърши с летален изход. Предполагаме, че напредналият стадий на болестта и липсата на експресия на ALK са свързани с неуспеха на приложеното лечение.</p> <p>тънко черво, злокачествен тумор, анапластичен едроклетъчен лимфом</p> <p><i>Д-р Андрей Коцев, д.м., Отделение по гастроентерология, УМБАЛ „Александровска“, бул. „Св. Георги Софийски“ № 1, 1431 София, e-mail: dr_andrey_kotzev@abv.bg</i></p>
<p><b>Summary:</b></p> <p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p>	<p>Malignant tumors of the small intestines are rare and generally diagnosed at late stages. We present a case of a patient with a primary small intestinal anaplastic large cell lymphoma (ALCL) of the null phenotype, in stage IV. The morphological alterations were typical for the ALCL, but expression of CD30, as well as expressions of anaplastic lymphoma kinase (ALK), AE1-AE3, S-100 protein, Melanoma Ab, c-kit, CD34, CD20, CD5, CD45, CD45RO, CD3, EMA, CEA, AFP and PLAP were not found. Surgical treatment and chemotherapy were performed, but the disease progressed quickly with a lethal outcome. We suggest that the late stage of the disease and the absence of ALK expression are associated with the failure of the applied therapy.</p> <p>small intestines, malignant tumor, anaplastic large cell lymphoma</p> <p><i>Andrey Kotzev, M. D., Gastroenterology Unit, University Hospital „Aleksandrovska“, 1, Sv. G. Sofiyski Blvd., Bg – 1431 Sofia, e-mail: dr_andrey_kotzev@abv.bg</i></p>

### ВЪВЕДЕНИЕ

Злокачествените тумори на тънкото черво са с много ниска честота, обхващаща 1-3% от всички малигнени заболявания [2, 20]. По-малко от 5% от първичните тумори на гастроинтестиналния тракт (ГИТ) се развиват в тънкото черво [35]. Аденокарциномите, карциноидите, лимфомите и саркомите включват около 95% от

всички тънкочревни тумори [9, 21]. Ускоряният тънкочревен пасаж, големият дял на течността в тънкочревата съдържимо, високото интралутално рН, изразената ензимна активност, бързото клетъчно обновяване на тънкочревния епител, липсата на бактериална флора и значителното количество на IgA се изтъкват като основни причини за ниската им честота [14]. Малигнени-

те тънкочревни тумори обикновено са безсимптомни в началните стадии от развитието си. Лимфомите на тънкото черво, подобно на аденокарциномите, най-често нарастват интралуменно, но в някои случаи се разпространяват към субмукозата и мускулния слой и достигат големи размери, преди да бъдат открити. Клиничната картина се съпътства от неспецифични симптоми: спастична периумбиликална болка, подуване на корема, гадене и повръщане. Наблюдават се още кървене, анемия, загуба на тегло, палпираща се туморна маса, жълтеница и туморна перфорация. Анамнезата, физикалният преглед и лабораторните показатели са важни за диагностицирането на малигнените тънкочревни тумори, но от основно значение са ендоскопските и образните изследвания, включително и капсулната ендоскопия. Лечението на злокачествените тънкочревни тумори включва хирургия, лъчетерапия и/или химиотерапия.

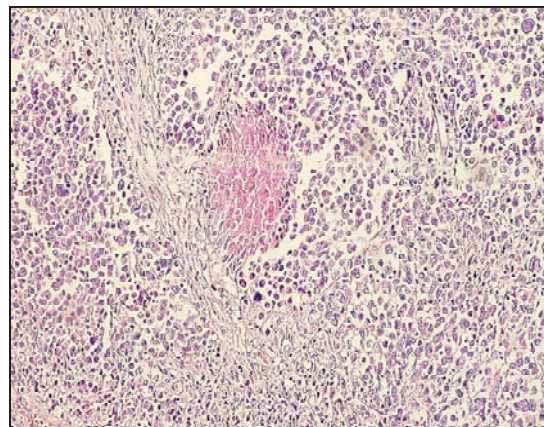
#### ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧНИЯ СЛУЧАЙ

Представяме пациент на 36 г., хоспитализиран с оплаквания от тъпи коремни болки, подуване на корема и газове с давност от 2 месеца. Без загуба на тегло, запазен апетит и нормална дефекация. Съпътстващи заболявания: бронхиектазии. Минали заболявания: резекция на м. стерноклеидомастоидеус и перикардит след пневмония. В леко увредено общо състояние, като от физикалния статус се установи формация с умерена плътност и палпаторна болезненост в левия хипогастриум. Лабораторни показатели: Хб. 124; Хт 0.38; Ер. 4.49 T/L; Левк. 8.9 G/L; Тр. 370 G/L; Протр. вр. 102%; INR 0.99; Фибр. 6.31 g/l; СУЕ 36 mm/h; CRP 45.82 mg/l; АсАТ 9 U/L; АлАТ 13 U/L; АФ 217 U/L;  $\gamma$ -ГТ 20 U/L; ЛДХ 341 U/L; Общ белтък 68 g/l; Албумин 41 g/l; Общ бил. 15.6  $\mu$ mol/l; Дир. бил. 7.7  $\mu$ mol/l; Кр. захар 4.8 mmol/l; Креатинин 83  $\mu$ mol/l; Урея 6.3 mmol/l; Na 137 mmol/l; K 3.8 mmol/l; Cl 102 mmol/l; Fe 7.6  $\mu$ mol/l; ЖСК 60  $\mu$ mol/l. Протеинограма: в норма. Туморни маркери: СЕА – 0.20 mcg/l (норма до 5) СА-19-9 – 4.33 U/l (норма до 35). Ехография на коремни органи: на ниво сигма-колон десценденс се вижда патологична кокарда с диаметър 74 mm. ФКС: нормална ендоскопска находка. Иригография: гладки очертания, без дефекти в изпълването. ФГС: рефлукс езофагит, еритематозен пангастрит. КАТ на корем – стенозираща лумена формация в йеюнума, ангажираща стената му на протежение от около 70 mm (фиг. 1). Без абдоминална лимфаденопатия. Паренхимни органи – без промени. КАТ на бял дроб – паренхимна лезия с размери около 20 mm в левия хилус на белия дроб.

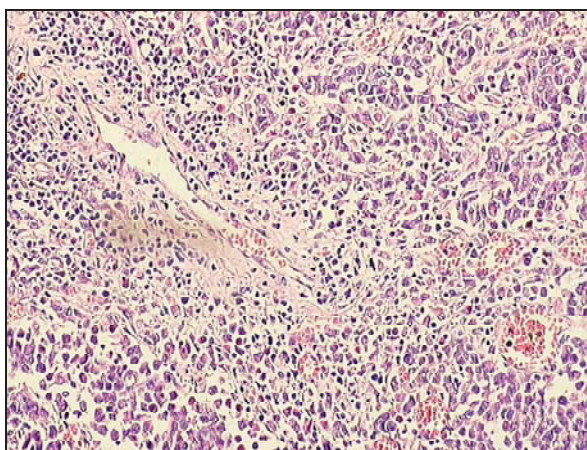


Фиг. 1. Туморна формация в областта на тънкото черво

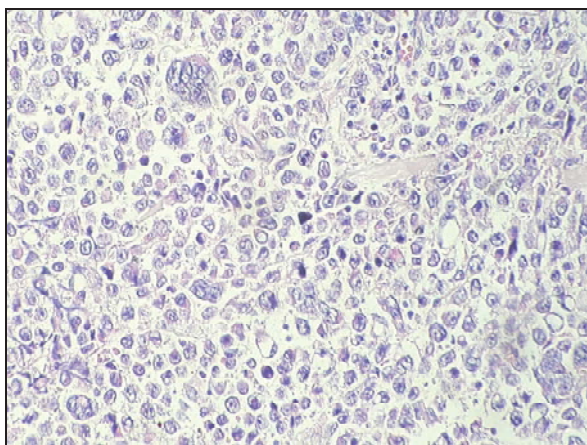
При пациента бе проведено хирургично лечение, като бяха установени Ту формация (с диаметър 8-9 cm, неравна повърхност и зони на разпад, обтурираща почти напълно лумена на йеюнума на около 20 cm от lig. Treitz и инфилтрираща колон десценденс) и множество уголемени лимфни възли в мезото на тънкото черво и в областта на а. и v. iliaca sin., докато останалите коремни органи бяха без видими патологични промени. Извършени бяха резекция на тънко черво, левостранна хемиколектомия, оментектомия и лимфна дисекция. Резултат от хистологичното изследване на биопсичния материал: туморна тъкан със солиден растеж, изградена от силно полиморфни клетки с най-разнообразна характеристика – от дребни лимфоцитоподобни до гигантски многоядрени, източени клетки, дискохезивни полигонални клетки с ексцентрични ядра и макронуклеоли (фиг. 2-5). При изследване на имунохистохимичната експресия на туморните клетки бе установена отрицателна реакция при маркерите cytokeratin AE1-AE3; S-100 protein; melanoma моноклонално анти тяло; c-kit(CD117); CD34; CD20; CD30; CD5; CD45; CD45RO; CD3; ALK; EMA; CEA; AFP; PLAP. Заключение: Анапластичен едроклетъчен лимфом (АЕЛ), нулевоклетъчен вариант.



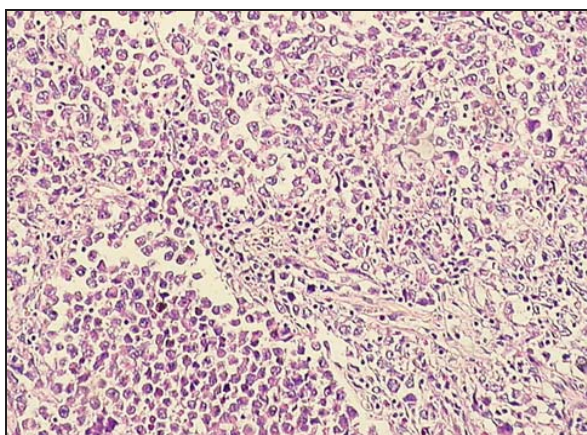
Фиг. 2. Тънкочревна стена с дифузна туморна инфилтрация, на места с намек за нодуларен строеж (H&E), x 40



Фиг. 3. Подчертана хетерогенност на туморната маса – различен хистологичен вид в отделни полета (H&E), x 40



Фиг. 4. Едри, плеоморфни, вкл. многоядрени туморни клетки (H&E), x 40



Фиг. 5. Силно полиморфни, дискохезивни туморни клетки с относително широки, розово оцветени цитоплазми и рехав ядрен хроматин (H&E), x 40

КАТ (след хирургичната интервенция) на гръден кош: инфилтративни огнища в белия дроб вляво. Плеврален излив вляво. Наличие на меко-

тъканна формация в левия хилус (лимфом, ДД: пакет от уголемени л.в.). КАТ на абдомен и малък таз – без данни за уголемени лимфни възли. Трепанобиопсия: нормоцелуларен костен мозък, без ангажиране на костния мозък от основното заболяване. Заболяването се стадира като IVA клиничен стадий и се реши да се проведат 8 цикъла по схема CHOP (Cyclophosphamide, Epirubicin, Vincristin, Urbason). Пациентът бе в добро общо състояние в началото на лечението, но впоследствие се появиха лумбални болки с данни за вертебрален синдром. Лумбална пункция не бе извършена, поради несъгласие на пациента. След 3 проведени цикъла по схема CHOP бе извършена повторно КАТ с данни за сигнификантна медиастинална и лява хилусна лимфаденопатия, плътни алвеоларни инфилтрати в паренхима на ляв горен белодробен дял, левостранен плеврален излив, компресионна ателектаза-ляв долен лоб, ангажирана от Ту формация лява надбъбречна жлеза и гранична по размери абдоминална параортална лимфаденопатия. МРТ: засягане на торакалните прешлени Th1, Th2 и Th9, с изменения, типични за вторична хематогенна дисеминация в гръбначния стълб. Стабилна компресионна фрактура на тялото на L1. Лабораторни показатели: Хб. 108 g/L; Ер. 4.23 T/L; Левк. 10.1 G/L – St. 3%; Sg. 64%; Ly. 24%; Мо. 9%; Тр. 688 G/L; СУЕ 100 mm/h; ЛДХ 561 U/L. С оглед на неповлияването на заболяването лечението продължи по схема MINE (Mesna, Ifosfamide, Etoposide и Epirubicin поради липса на Mitoxantrone). Първият цикъл бе проведен без усложнения, но след това лечението бе прекратено по желание на пациента. Заболяването завърши с exitus letalis след няколко месеца.

### ОБСЪЖДАНЕ

Първичният тънкочервен лимфом е неходжкинов лимфом (НХЛ), който заема трето място по честота при малигнените тумори на тънкото черво след аденокарцинома и невроендокринните тумори на тънкото черво. Повечето случаи с НХЛ на ГИТ произхождат от В-клетките или техни прекурсори, а по-рядко са Т-клетъчни. Първичните гастроинтестинални лимфоми са с ниска честота: 0.8-1.2 нови случая/100 000 души годишно [8]. ГИТ е най-честата локализация на екстранодалния НХЛ, като 30-50% от случаите с екстранодален НХЛ се откриват в ГИТ [16]. Гастроинтестиналните лимфоми се установяват предимно в стомаха или тънкото черво. Подобно на разглеждания от нас случай, тънкочервните екстранодални лимфоми най-често се развиват в йеюнума и илеума, което е свързано с разпределението на лимфната тъкан [13].

АЕЛ е Т-клетъчен НХЛ, който се наблюдава по-често в млада възраст, като обхваща около 40% от случаите с НХЛ при децата и < 5% от случаите с НХЛ при възрастните [31]. АЕЛ засяга основно мъжете и отношението мъже/жени достига до 6/1 [10]. По-чести екстранодални локализации на АЕЛ са кожата, костите и меките тъкани, докато ГИТ се засяга рядко [6]. При по-голямата част от пациентите с АЕЛ болестта се установява в III или IV стадий с дисеминация в множество екстранодални локализации [29, 32]. Тези данни се потвърждават и от нашия случай.

Повишената температура, нощните изпотвания и отслабването на телго са чести симптоми при пациентите с АЕЛ. В нашия случай обаче се открояваха симптомите, свързани с обтуриращата лумена на тънкото черво формация. Отрицателната експресия на CD30/Ki-1 антигена, част от TNF суперфамилията, може да е причина за липсата на В-симптоми. Предполага се, че високата честота на В симптоми при пациентите с АЕЛ се дължи отчасти на повишените серумни нива на CD30 разтворимата форма [22].

Голяма част от стандартните лабораторни показатели при гастроинтестиналните лимфопатии на ГИТ не показват отклонения. Установената при пациента анемия обаче е характерна за злокачествените тумори на ГИТ, вкл. и за лимфомите. Тя може да се дължи на окултно кървене, но са вероятни и множество други механизми (намалената преживяемост на еритроцитите, намалено свързване на еритроцитните прекурсори към еритропоетина, нарушена абсорбция на Fe, потискане на освобождаването на Fe от PEC), отговорни за анемиите при малигнени заболявания. Анемията при хронично заболяване, вкл. и при неоплазми, обикновено не е силно изразена, с намалено Fe и намален или нормален ЖСК. Тази констелация бе наблюдавана и в разглеждания случай. Установеното при пациента увеличаване на стойността на ЛДХ с напредване на заболяването често съпътства лимфомите и се приема за неблагоприятен признак. Увеличената СУЕ е друга типична лабораторна промяна при лимфомите. СУЕ бе с постоянно покачващи се и с най-високи стойности в края на химиотерапията, което също е свързано с лоша прогноза. Увеличение на CRP се наблюдава при 1/3 от случаите с неоплазми на ГИТ и може да служи като надежден туморен маркер. CRP е особено полезен, защото често се повишава, докато други туморни маркери са все още в референтни граници. Тези данни се потвърждават и при

сегашния случай с повишен CRP и нормални серумни стойности на CEA и CA-19-9. Увеличеният фибриноген при пациента е показател за малигненост при различни видове човешки тумори. Съществуват доказателства, че фибриногенът усилва процеса на метастазиране, като възпрепятства вътресъдовото премахване на туморните клетки от NK клетките [26]. Тромбоцитозата в разглеждания случай, достигаща до стойност на тромбоцитите от 688 G/L, е нередка паранеопластична проява. Още през 1964 г. е установено, че болни от рак са около 40% от хората с брой на тромбоцитите > 400 000/mm<sup>3</sup>, липса на Fe дефицит и доброкачествени възпалителни състояния, като много често този рак е първичен гастроинтестинален рак [19]. Все повече данни се натрупват за многостранната роля, която играят тромбоцитите за развитието и метастазирането на рака. Тромбоцитите подпомагат неоангиогенезата, потискат активността на имунната система, предпазват механично туморните клетки и поддържат целостта на туморните съдове [3]. Нови данни предполагат наличието на паракринна верига, при която увеличеното образуване на тромбопоетични цитокини (тромбопоетин и IL-6) в тумора и в тъканта на гостоприемника предизвиква паранеопластична тромбоцитоза, която от своя страна подхранва туморния растеж [34]. Костният мозък не бе ангажиран от болестта, въпреки сравнително честото му засягане при АЕЛ [11].

При АЕЛ се различават следните хистологични типове: „обикновен“, дребноклетъчен и лимфохистиоцитен. Големите, плеоморфни, атипични туморни клетки с лобулирани (подковообразни или бъбрековидни) ядра и изразена базофилна цитоплазма са отличителни белези за най-честия „обикновен“ тип на АЕЛ. Възможно е, подобно на представения случай, при „обикновения“ тип АЕЛ да се установят и по-малки клетки със същата цитологична характеристика. При дребноклетъчния АЕЛ, за разлика от „обикновения“ вариант на АЕЛ, преобладаващата част от малигнените клетки са с малък размер [18]. Туморните клетки при АЕЛ имат склонност да проникват в лимфоидните синуси и да образуват розетки около кръвоносните съдове [4, 5]. Тези морфологични промени бяха установени и в представения случай. Наблюдаваният от нас нодуларен строеж в определени участъци на туморната тъкан се среща с променлива честота при АЕЛ. Туморните клетки при АЕЛ обикновено са кохезивни, но в разглеждания случай бяха открити и дискохезивни.

Използваният обширен панел от антитела за имунохистохимичното типизиране на туморните клетки бе необходим за уточняване на хистологичната диагноза, поради множеството възможности за диференциална диагноза. Имунофенотипизирането е от голямо значение за точната диагноза на АЕЛ. Експресията на CD30 се приема за характерен признак за АЕЛ, въпреки че наличието на CD30 не е типично само за АЕЛ, а се установява и при активирани лимфоидни клетки, други Т- и В-клетъчни лимфоми, ходжкинов лимфом, както и при герминативно клетъчни тумори [1, 25, 33]. Рядко, както и в представения случай, е възможно да липсва експресия на CD30. Имунохистохимичното изследване за цитокератин АЕ1-АЕ3 при АЕЛ е оправдано поради изразената синусоидална локализация на туморните клетки и за отхвърляне на диференциалната диагноза метастатичен карцином. Фенотипната загуба на CD3 и други Т-клетъчно свързани антигени, потвърдена и в сегашния случай, се открива при > 50% от случаите с АЕЛ [7]. Т-клетъчният произход на АЕЛ се доказва чрез използването на генетичен молекулярен анализ [15]. Експресията на анапластичната лимфома киназа (ALK) е една от най-характерните особености за АЕЛ и се открива при > 80% от случаите с АЕЛ [4]. В по-малка част от случаите с АЕЛ, както и в настоящия случай, ALK не се установява. Експресията на ALK е свързана с t(2;5)(p23;q35) транслокация, при която се образува нов химерен ген, съставен от nucleophosmin (NPM) в хромозома 5q35 и от нов тирозинкиназен ген (ALK) в хромозома 2p23 [28]. Протеинът ALK е рецепторна тирозинкиназа, която стимулира онкогенна пролиферация при АЕЛ чрез различни механизми, докато ALK нормално се експресира само в определени части от развиващата се нервна система [17]. ЕМА(MUC1) се определя като епителен антиген, но ЕМА може да се експресира и в лимфоидни клетки и неоплазми. Експресия на ЕМА най-често се открива при ALK (+) клетките [7]. В съответствие с тези наблюдения, експресия на ЕМА не бе открита. Установената отрицателна експресия на маркерите S-100 protein, melanoma моноклонално антитяло, c-kit, CEA, AFP и PLAP допринася за различаването на АЕЛ от меланом, епителни тумори, гастроинтестинални стромални тумори, герминативноклетъчни и други видове тумори.

Хирургичното лечение на първичните тънкочревни лимфоми постига много добри резултати. При пациенти с напреднало заболяване и агресивен хистологичен субтип обаче е необхо-

димо то да бъде последвано от комбинирана химиотерапия. АЕЛ е агресивен лимфом, но с по-добра прогноза от останалите периферни Т-клетъчни лимфоми [6]. Отговорът към конвенционална комбинирана химиотерапия достига до 60-90% от случаите с АЕЛ [24]. Първоначално използваната при пациента химиотерапия по схема CHOP е доказала своята ефективност при лечението на малигнените тънкочревни лимфоми и се приема за стандартно лечение при напредналите случаи. Лечението на рефрактерните случаи с НХЛ обаче е изключително трудно и приложението на схемата MINE е една от възможностите. Причина за неуспешното лечение в разглеждания случай, освен късния стадий на заболяването, би могла да бъде и липсата на експресия на ALK. Най-важният прогностичен показател при АЕЛ е експресията на ALK, докато международният прогностичен показател при АЕЛ няма същата стойност, която има при останалите агресивни неходжкинови лимфоми. По-често срещаният при децата ALK (+) АЕЛ е с по-добра прогноза от ALK (-) АЕЛ. ALK (-) АЕЛ се характеризира с по-изразен ядрен плеоморфизъм и се развива преобладаващо при възрастни пациенти [23]. Съществуват и мнения, че ALK (-) АЕЛ е отделен вид на АЕЛ и с различна патогенеза от тази при ALK (+) АЕЛ. Отсъствието на CD30 може също да е допринесло за агресивното протичане на болестта. Предполага се, че експресията на CD30 е свързана с по-изразен имунологичен отговор и CD30 (+) дифузните едроклетъчни лимфоми са с по-благоприятната прогноза [30]. Анти-CD30 моноклоналното тяло Brentuximab, конюгирано с антимиотичното вещество монометил аурисатин (Vedotin) бе одобрено от FDA през август 2011 г. за лечение на АЕЛ при неуспех на поне една приложена химиотерапевтична схема. Първоначалните резултати от лечението с Brentuximab при АЕЛ са обнадеждаващи, като 86% от пациентите с АЕЛ отговорят на лечението [36]. Crizotinib е ALK инхибитор, който се използва с успех при пациенти с напреднал рефрактерен или релапсирал ALK (+) АЕЛ [12, 27]. Тези медикаменти, разбира се, не могат да се използват при CD30 (-) и ALK (-) АЕЛ, което означава, че са необходими нови медикаменти и терапевтични схеми за подобряване на лечението при тази форма на АЕЛ.

В заключение считаме, че лошият изход в разглеждания случай се дължи на късния стадий на болестта и отсъствието на експресия на ALK в първичния тънкочревен анапластичен едроклетъчен лимфом.

## Библиография

1. Andreesen, R. et al. Hodgkin cellspecific antigen is expressed on a subset of auto- and alloactivated T (helper) lymphoblasts. – *Blood*, 63, 1984, № 6, 1299-1302.
2. Ashely, S. W. et S. A. Wells Jr. Tumors of the small intestine. – *Sem. Oncol.*, 1988, 15, № 2, 116-128.
3. Bambace, N. M. et C. E. Holmes. The platelet contribution to cancer progression. – *J. Thromb. Haemost.*, 9, 2011, № 2, 237-249.
4. Benharroch, D. et al. ALK-positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. – *Blood*, 91, 1998, № 6, 2076-2084.
5. Bitter, M. A. et al. Morphology in Ki-1(CD30)-positive non-Hodgkin's lymphoma is correlated with clinical features and the presence of a unique chromosomal abnormality, t(2;5)(p23;q35). – *Am. J. Surg. Pathol.*, 14, 1990, № 4, 305-316.
6. Clavio, M. et al. Anaplastic large cell lymphoma: A clinicopathologic study of 53 cases. *Leuk. Lymphoma*, 22, 1996, № 3-4, 319-327.
7. Delsol, G. et al. Coexpression of epithelial membrane antigen (EMA), Ki-1, and interleukin-2 receptor by anaplastic large cell lymphomas: diagnostic value in so-called malignant histiocytosis. – *Am. J. Pathol.*, 130, 1988, № 1, 59-70.
8. Ducreux, M. et al. A 15-year series of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas: A population-based study. – *Br. J. Cancer*, 77, 1998, № 3, 511-514.
9. Egberts, J. H. et al. Small intestinal cancer: single-centre results over a period of 12 years. – *Hepatogastroenterol.*, 54, 2007, № 73, 129-134.
10. Falini, B. et al. ALK1 lymphoma: clinico-pathological findings and outcome. – *Blood*, 93, 1999, № 8, 2697-2706.
11. Fraga, M. et al. Bone marrow involvement in anaplastic large cell lymphoma. Immunohistochemical detection of minimal disease and its prognostic significance. – *Am. J. Clin. Pathol.*, 103, 1995, № 1, 82-89.
12. Gambacorti-Passerini, C., C. Messa et E. M. Pogliani. Crizotinib in Anaplastic Large-Cell Lymphoma. – *N. Engl. J. Med.*, 364, 2011, № 8, 775-776.
13. Gore, R. M. Small bowel cancer. Clinical and pathologic features. – *Radiol. Clin. North Am.*, 35, 1997, № 2, 351-360.
14. Hatzaras, I. et al. Small bowel tumors: epidemiologic and clinical characteristics of 1260 cases from the Connecticut tumor registry. – *Arch. Surg.*, 142, 2007, № 3, 229-235.
15. Herbst, H. et al. Immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in Hodgkin's disease and Ki-1-positive anaplastic large cell lymphoma: dissociation between phenotype and genotype. – *Leuk. Res.*, 13, 1989, № 2, 103-116.
16. Isaacson, P. G. Gastrointestinal lymphomas of T- and B-cell types. – *Mod. Pathol.*, 12, 1999, № 2, 151-158.
17. Kadın, M. E. et S. W. Morris. The t(2;5) in human lymphomas. – *Leuk. Lymphoma*, 29, 1998, № 3-4, 249-256.
18. Kinney, M. C. et al. A small-cell-predominant variant of primary Ki-1 (CD30)1 T-cell lymphoma. – *Am. J. Surg. Pathol.*, 17, 1993, № 9, 859-868.
19. Levin, J. et C. L. Conley. Thrombocytosis associated with malignant disease. – *Arch. Intern. Med.*, 114, 1964, 497-500.
20. Martin, R. G. Malignant tumors of the small intestine. – *Surg. Clin. North Am.*, 66, 1986, № 4, 779-785.
21. Mittal, V. K. et J. H. Bodzin. Primary malignant tumors of the small bowel. – *Am. J. Surg.*, 140, 1980, № 3, 396-399.
22. Nadali, G. et al. Serum levels of the soluble form of CD30 molecule as a tumor marker in CD30+ anaplastic large-cell lymphoma. – *J. Clin. Oncol.*, 13, 1995, № 6, 1355-1360.
23. Nakamura, S. et al. Anaplastic large cell lymphoma: a distinct molecular pathologic entity: a reappraisal with special reference to p80(NPM/ALK) expression. – *Am. J. Surg. Pathol.*, 21, 1997, № 12, 1420-1432.
24. Offit, K. et al. Ki-1 expression defines a favorable clinical subset of non-B cell non-Hodgkin's lymphoma. – *Leukemia*, 4, 1990, № 9, 625-630.
25. Pallese, G. et S. J. Hamilton-Dutoit. Ki-1 (CD30) antigen is regularly expressed by tumor cells of embryonal carcinoma. – *Am. J. Pathol.*, 133, 1988, № 3, 446-450.
26. Palumbo, J. S. et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. – *Blood*, 105, 2005, № 1, 178-185.
27. Pogliani, E. M. et al. High response rate to crizotinib in advanced, chemoresistant ALK+ lymphoma patients. – *J. Clin. Oncol.*, 29, 2011, № 15 (suppl.).
28. Pulford, K. et al. Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and nucleolar protein nucleophosmin (NPM)-ALK proteins in normal and neoplastic cells with the monoclonal antibody ALK1. – *Blood*, 89, 1997, № 4, 1394-1404.
29. Rizvi, M. A. et al. T-cell non-Hodgkin lymphoma. – *Blood*, 107, 2006, № 4 1255-1264.
30. Romaguera, J. E. et al. Long-term prognostic importance of primary Ki-1 (CD30) antigen expression and anaplastic morphology in adult patients with diffuse large-cell lymphoma. – *Ann. Oncol.*, 5, 1994, № 4, 317-322.
31. Sandlund, J. T. et al. Clinical features and treatment outcome for children with CD30+ large-cell non-Hodgkin's lymphoma. – *J. Clin. Oncol.*, 12, 1994, № 5, 895-898.
32. Savage, K. S. Peripheral T-cell lymphomas. – *Blood Rev.*, 21, 2007, № 4, 201-216.
33. Stein, H. et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. – *Blood*, 66, 1985, № 4, 848-858.
34. Stone, R. L. et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. – *N. Engl. J. Med.*, 366, 2012, № 7, 610-618.
35. Wilson, J. M. et al. Primary malignancies of the small bowel: a report of 96 cases and review of the literature. – *Ann. Surg.*, 180, 1974, № 2, 175-179.
36. Younes, A. et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. – *N. Engl. J. Med.*, 363, 2010, № 19, 1812-1821.

Постъпила за печат на 5 октомври 2012 г.