

Linfoma Anaplásico de Grandes Células, ALK-Negativo: Um Caso Raro com Características Histopatológicas e Imuno-histoquímicas

Bilal Ramez Bakri ¹, Camila Machado Baldavira ², William Marques Pirani ¹, Alexandre Ab'Saber ², Vera Luiza Capellozzi ^{2,*}

¹ Laboratório Biomega, Barueri, São Paulo, Brasil.

² Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil.

* Correspondência: vera.capellozzi@fm.usp.br.

Resumo: Relatamos um caso de linfoma anaplásico de grandes células (ALCL), ALK-negativo, diagnosticado em um paciente de 27 anos que apresentava linfadenopatia difusa e sintomas constitucionais. O exame histopatológico revelou extensas áreas de células linfóides grandes e pleomórficas, e a imuno-histoquímica demonstrou positividade para CD30 com negatividade para ALK. Este caso destaca os desafios diagnósticos e terapêuticos associados a este raro subtipo de linfoma de células T e contribui para o crescente corpo de literatura sobre ALCL ALK-negativo.

Palavras-chave: Linfoma; Células Grandes; Anaplásico; Patologia; Diagnóstico Diferencial.

Citação: Bakri BR, Baldavira CM, Pirani WM, Ab'Saber A, Capellozzi VL. Linfoma Anaplásico de Grandes Células, ALK-Negativo: Um Caso Raro com Características Histopatológicas e Imuno-histoquímicas. Brazilian Journal of Case Reports. 2026 Jan-Dec;06(1):124.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcr.2026.6.1.bjcr124>

Recebido: 21 Agosto 2025

Aceito: 15 Setembro 2025

Publicado: 9 Outubro 2025



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

1. Introdução

Linfoma anaplásico de grandes células (ALCL) é um subtipo raro e agressivo de linfoma não Hodgkin que pertence ao espectro mais amplo das neoplasias de células T maduras e de células natural killer (NK) [1]. Ele corresponde a aproximadamente 2-3% de todos os linfomas não Hodgkin, tendo como característica marcante a expressão do marcador de superfície celular CD30 [2]. O ALCL é clinicamente significativo devido ao seu comportamento agressivo, potencial para envolvimento sistêmico e apresentação variada, tornando-o um desafio tanto no diagnóstico quanto no tratamento.

O ALCL é tipicamente dividido em dois subtipos: ALK-positivo e ALK-negativo, com base na presença ou ausência da expressão da quinase do linfoma anaplásico (ALK). O gene ALK está localizado no cromossomo 2 e codifica uma tirosina-quinase receptora. O ALCL ALK-positivo é impulsionado por translocações cromossômicas envolvendo o gene ALK, sendo a mais comum a t(2;5)(p23;q35), que resulta na formação de uma proteína de fusão ALK. Essa proteína de fusão anormal desempenha um papel crucial na promoção da tumorigênese por meio da ativação de vias de sinalização envolvidas na sobrevivência e proliferação celular [3,4]. Por outro lado, o ALCL ALK-negativo, que carece dessas translocações e da expressão de ALK, tende a apresentar um perfil molecular mais heterogêneo, com mutações e alterações genéticas em outras vias, incluindo a via de sinalização JAK-STAT, desempenhando um papel importante na progressão da doença [5,6].

O ALCL ALK-negativo é menos comum, correspondendo a 40-50% de todos os casos de ALCL, e é geralmente considerado como tendo um prognóstico mais desfavorável em comparação ao seu homólogo ALK-positivo [7]. Clinicamente, o ALCL ALK-negativo tende a ocorrer em pacientes mais velhos, com envolvimento mais frequente de sítios extranodais, incluindo pele, pulmões e tecidos moles, podendo estar associado a sintomas sistêmicos como febre, perda de peso e sudorese noturna [1,2]. Do ponto de vista

patológico, o ALCL ALK-negativo é caracterizado por células grandes pleomórficas com núcleos irregulares, nucléolos proeminentes e citoplasma eosinofílico abundante. Células gigantes multinucleadas e um alto índice proliferativo são frequentemente observados. Imuno-histoquimicamente, as células tumorais são positivas para CD30 e EMA, mas não expressam ALK, o que o diferencia do ALCL ALK-positivo [2].

O perfil molecular do ALCL ALK-negativo é mais complexo e varia de caso para caso. Além da ausência de expressão de ALK, os casos de ALCL ALK-negativo podem apresentar rearranjos de outros genes, incluindo DUSP22, TP63 e IRF4, que podem ter implicações prognósticas [6,7]. No entanto, a identificação de alterações genéticas específicas ainda não é totalmente padronizada, e os mecanismos moleculares subjacentes ao ALCL ALK-negativo permanecem como área de investigação ativa. Dada a sua raridade e agressividade clínica, o ALCL ALK-negativo representa um desafio diagnóstico, pois compartilha semelhanças com outras neoplasias CD30-positivas, incluindo linfoma de Hodgkin clássico, linfoma periférico de células T e outros linfomas de células T. Essas características sobrepostas ressaltam a importância de uma abordagem abrangente histológica, imuno-histoquímica e molecular para diagnosticar com precisão o ALCL ALK-negativo e diferenciá-lo de outras entidades dentro do espectro dos linfomas de células T [8,9].

Considerando as características do ALCL ALK-negativo, apresentamos um caso atípico envolvendo um paciente de 27 anos com esta condição. Este relato inclui achados histopatológicos, imuno-histoquímicos e moleculares detalhados, juntamente com informações sobre o seguimento clínico e respostas terapêuticas. Nosso objetivo ao apresentar este caso é contribuir para o crescente corpo de literatura sobre a variabilidade prognóstica do ALCL ALK-negativo. Também buscamos destacar os desafios diagnósticos impostos pelo seu diverso espectro morfológico e discutir o papel dos testes moleculares e das novas terapias na orientação do manejo clínico.

2. Relato de Caso

2.1 Apresentação Clínica

Paciente masculino de 27 anos apresentou linfadenopatia generalizada, fadiga e perda de peso não intencional ao longo de três meses. O exame físico revelou múltiplos linfonodos cervicais, axilares e inguinais aumentados e indolores. Os exames laboratoriais mostraram pancitopenia e elevação da lactato desidrogenase (LDH). Não foi observada hepatoesplenomegalia significativa nos exames de imagem.

2.2 Achados Histopatológicos

Foi realizada biópsia excisional de um linfonodo axilar. A coloração por hematoxilina e eosina (H&E) revelou apagamento da arquitetura nodal normal. Notaram-se extensas áreas de células linfóides grandes e pleomórficas com núcleos irregulares, nucléolos proeminentes e citoplasma eosinofílico abundante. Células gigantes multinucleadas estavam dispersas (Figura 1).

As células tumorais foram positivas para os seguintes marcadores: CD30 (forte e difuso, com marcação membranosa e citoplasmática) e EMA. Negativas para: ALK, confirmando o diagnóstico de ALCL ALK-negativo, e CD3 e CD20, indicativos de linhagem de células T e excluindo neoplasias de células B (Figura 2). Outros marcadores incluíram PAX5 (negativo, descartando linfoma de Hodgkin clássico). O Ki-67 demonstrou alto índice proliferativo (~80%).

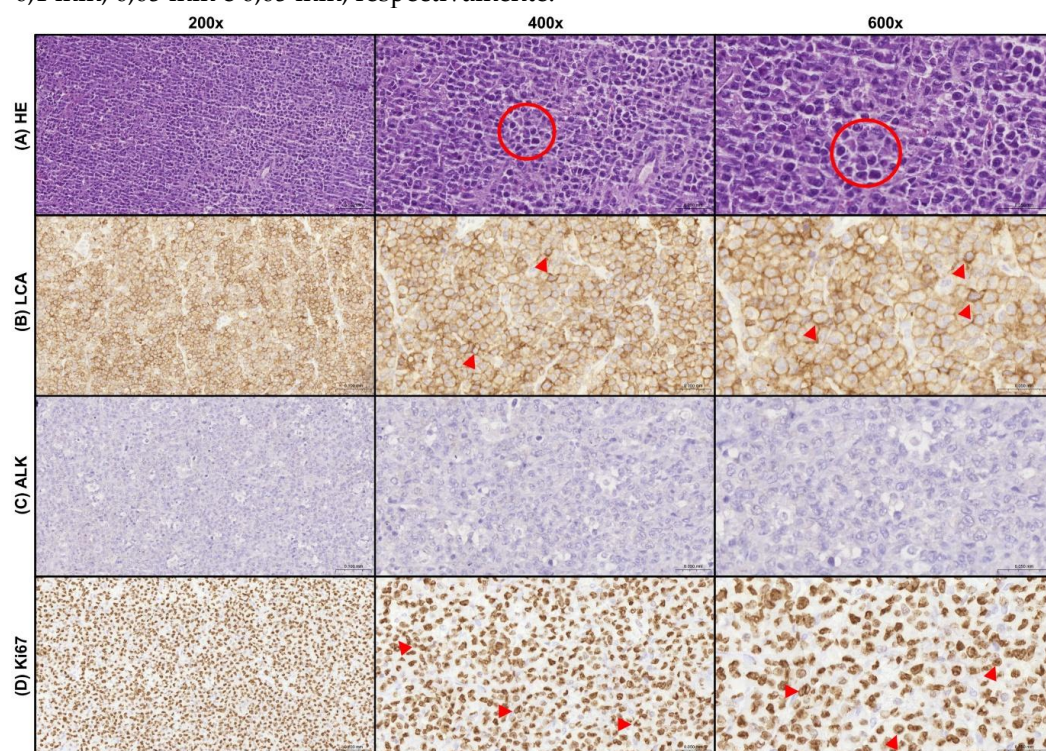
2.3 Estudos Adicionais

Os estudos moleculares foram negativos para rearranjos de DUSP22 e TP63. Não foram identificadas translocações de MYC ou BCL2.

2.4 Acompanhamento e Resultados

Após o diagnóstico de ALCL ALK-negativo, o paciente iniciou terapia de primeira linha com CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona). Após dois ciclos, observou-se resposta parcial; entretanto, persistia linfadenopatia residual e sintomas sistêmicos. Devido a essa resposta subótima, o tratamento foi escalonado para incluir brentuximabe vedotina em combinação com quimioterapia. Após quatro ciclos, o paciente atingiu resposta metabólica completa no PET/CT, que se manteve ao final do tratamento.

Figura 1. Características histológicas do Linfoma Anaplásico de Grandes Células ALK-negativo. No painel (A), a coloração por H&E mostra grandes células linfóides atípicas com núcleos irregulares, nucléolos proeminentes e citoplasma abundante, característicos do ALCL ALK-negativo. O aumento em alta resolução da mesma amostra destaca a natureza pleomórfica das células tumorais, com infiltrado inflamatório disperso de pequenos linfócitos. Em (B), a imuno-histoquímica para LCA positiva nas células neoplásicas confirma o diagnóstico de linfoma. Em (C), a imuno-histoquímica demonstra ausência de proteína ALK nas células tumorais, corroborando o subtipo ALK-negativo do ALCL. No painel (D), a imuno-histoquímica evidencia o alto índice proliferativo pela expressão nuclear de Ki-67 nas células tumorais. Aumentos: 200x, 400x e 600x; respectivamente. Escala: 0,1 mm, 0,05 mm e 0,05 mm; respectivamente.



No acompanhamento de 12 meses, o paciente permaneceu em remissão completa, sem sinais clínicos ou radiológicos de recorrência da doença. Os exames de imagem e laboratoriais de rotina não apresentaram anormalidades. O paciente encontra-se atualmente em acompanhamento regular no ambulatório de hematologia.

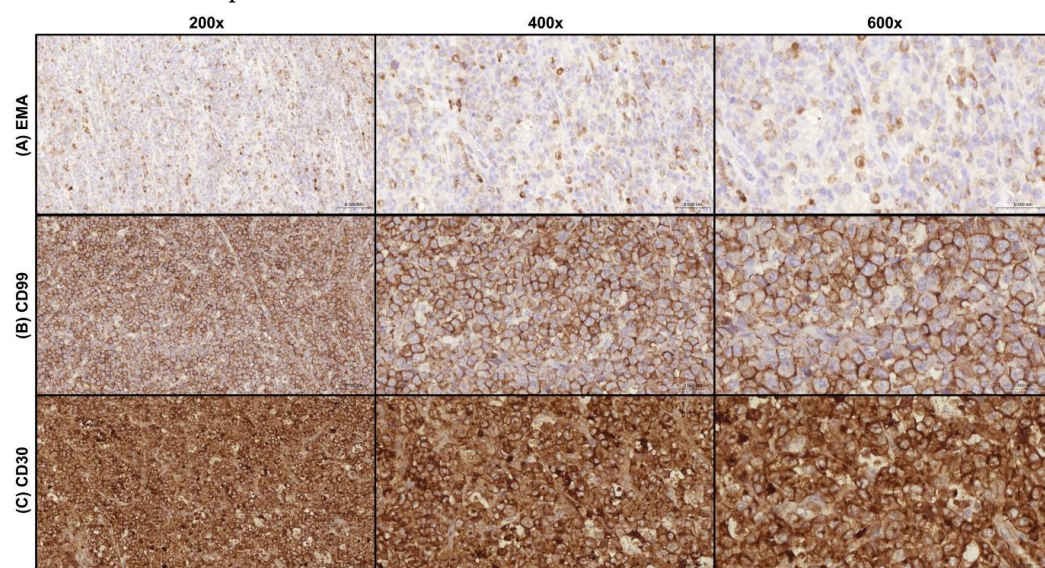
3. Discussão

3.1 Visão Geral

O linfoma anaplásico de grandes células (ALCL) é um subtipo raro e agressivo de linfoma não Hodgkin que pertence ao espectro mais amplo das neoplasias de células T maduras e de células natural killer (NK) [1]. Ele corresponde a aproximadamente 2-3% de

todos os linfomas não Hodgkin, tendo como característica marcante a expressão do marcador de superfície celular CD30 [2,4]. O ALCL é clinicamente significativo devido ao seu comportamento agressivo, potencial para envolvimento sistêmico e apresentação variada, tornando-o um desafio tanto no diagnóstico quanto no tratamento.

Figura 2. Perfil Imunofenotípico do Linfoma Anaplásico de Grandes Células ALK-negativo. No painel (A), a imuno-histoquímica mostra forte positividade membranosa para EMA (Antígeno de Membrana Epitelial) nas células neoplásicas, o que é comumente observado no ALCL ALK-negativo, indicando diferenciação epitelial em um subconjunto de células tumorais. Essa característica é relativamente comum no ALCL ALK-negativo e pode levar à confusão diagnóstica com carcinoma ou outras neoplasias epitelioides. Em (B), a imuno-histoquímica para CD99 demonstra positividade focal nas células tumorais. A expressão de CD99 pode ser observada no ALCL, embora não seja um marcador diagnóstico definitivo, pois também pode ser expressa em outros linfomas de células T e tumores mesenquimais. No painel (C), a marcação para CD30 mostra positividade difusa e intensa de membrana nas células neoplásicas, um achado característico do ALCL ALK-negativo, confirmando a presença de grandes células linfóides atípicas com marcadores de células T ativadas. Aumentos: 200x, 400x e 600x; respectivamente. Escala: 0,1 mm, 0,05 mm e 0,05 mm; respectivamente.



3.2 Diferença entre ALCL ALK-Positivo e ALK-Negativo

O ALCL é tipicamente dividido em dois subtipos: ALK-positivo e ALK-negativo, com base na presença ou ausência da expressão da quinase do linfoma anaplásico (ALK). O gene ALK está localizado no cromossomo 2 e codifica uma tirosina-quinase receptora. O ALCL ALK-positivo é impulsionado por translocações cromossômicas envolvendo o gene ALK, sendo a translocação mais comum a t(2;5)(p23;q35), que resulta na formação de uma proteína de fusão ALK. Essa proteína de fusão anormal desempenha um papel crucial na promoção da tumorigênese, por meio da ativação de vias de sinalização envolvidas na sobrevivência e proliferação celular [3,4]. Por outro lado, o ALCL ALK-negativo, que carece dessas translocações e da expressão de ALK, tende a ter um perfil molecular mais heterogêneo, com mutações e alterações genéticas em outras vias, incluindo a via de sinalização JAK-STAT, desempenhando papel importante na progressão da doença [5,6].

Estudos multicêntricos recentes confirmaram que pacientes com ALCL ALK-positivo apresentam taxas de resposta e sobrevida global significativamente melhores do que aqueles com ALCL ALK-negativo. Por exemplo, a resposta à quimioterapia de primeira linha baseada em antraciclina é de aproximadamente 88% em pacientes ALK-positivos,

comparada a 76% em pacientes ALK-negativos. Além disso, as taxas de sobrevida global (OS) em 5 anos são de 70%-80% para os casos ALK-positivos versus 40%-60% para os casos ALK-negativos, e as taxas de sobrevida livre de progressão (PFS) são de 60% e 36%, respectivamente [10,11]. Clinicamente, pacientes com ALCL ALK-negativo são tipicamente mais velhos e frequentemente se apresentam em estágios avançados (III-IV) da doença. Eles geralmente possuem escores mais altos no Índice Prognóstico Internacional (IPI), exibem sintomas B e apresentam níveis elevados de β 2-microglobulina, todos associados a um pior prognóstico [11]. Em contraste, o ALCL ALK-positivo ativa vias de sobrevivência como STAT3 e AKT, juntamente com sinalização antiapoptótica, o que paradoxalmente aumenta a quimiossensibilidade. Isso explica parcialmente por que pacientes com ALCL ALK-positivo geralmente respondem melhor à terapia padrão.

Considerando as características patológicas, o ALCL ALK-negativo é definido pela presença de células grandes pleomórficas com núcleos irregulares, nucléolos proeminentes e citoplasma eosinofílico abundante. Células gigantes multinucleadas e alto índice proliferativo são comumente observados nesses tumores. Além disso, o ALCL ALK-negativo frequentemente exibe padrões de crescimento epiteloide ou coesivo que podem mimetizar diferenciação epitelial. Essa pseudodiferenciação não indica compromisso real de linhagem, mas reflete a variabilidade morfológica das células T neoplásicas. Essas características são clinicamente significativas no diagnóstico diferencial, pois a condição pode ser confundida com carcinoma metastático ou outras neoplasias epitelioides. Assim, a análise imuno-histoquímica é crucial, visto que as células tumorais do ALCL ALK-negativo são positivas para CD30 e EMA, mas não expressam ALK [2]. Essa distinção é importante para diferenciá-lo do ALCL ALK-positivo. Além disso, o uso de marcadores imuno-histoquímicos adicionais, como marcadores citotóxicos, PAX5 e citoqueratinas, pode auxiliar no estabelecimento do diagnóstico correto em comparação com outras neoplasias.

O perfil molecular do ALCL ALK-negativo é complexo e varia significativamente de caso para caso, tornando-o bastante heterogêneo. Essa heterogeneidade impacta diretamente o prognóstico, que difere de acordo com os subgrupos moleculares. Casos de ALCL ALK-negativo podem apresentar rearranjos de vários genes, incluindo DUSP22, TP63 e IRF4, cada um com possíveis implicações prognósticas [7]. Por exemplo, pacientes com rearranjos de DUSP22 geralmente apresentam desfechos excelentes, com aproximadamente 90% atingindo taxa de sobrevida global em 5 anos semelhante à dos pacientes com doença ALK-positiva. Em contraste, pacientes com rearranjos de TP63 apresentam taxas de sobrevida desfavoráveis, com apenas cerca de 17% atingindo sobrevida global em 5 anos. Além disso, casos “triplo-negativos”, que carecem de rearranjos de ALK, DUSP22 e TP63, têm desfechos intermediários, com cerca de 42% atingindo sobrevida global em 5 anos [3,12]. Apesar dessas descobertas, a identificação de alterações genéticas específicas ainda não está totalmente padronizada, e os mecanismos moleculares subjacentes ao ALCL ALK-negativo permanecem como uma área de pesquisa ativa.

3.3 Desafios do Diagnóstico Diferencial

Devido à sua raridade e agressividade clínica, o ALCL ALK-negativo apresenta um desafio diagnóstico, pois compartilha semelhanças com outras neoplasias CD30-positivas, incluindo linfoma de Hodgkin clássico (cHL), linfoma periférico de células T e vários outros linfomas de células T [13]. Morfologicamente, o ALCL ALK-negativo pode se assemelhar ao cHL, particularmente em casos com envolvimento nodal extenso, grandes células anaplásicas ou um fundo inflamatório misto. Portanto, a imuno-histoquímica é crucial para a diferenciação: o ALCL ALK-negativo é tipicamente PAX5-negativo (ao contrário do cHL), fortemente CD30-positivo e frequentemente expressa marcadores citotóxicos como TIA-1, granzima B e perforina. Em contraste, o cHL exibe positividade fraca para PAX5, positividade para CD15 e expressão variável de CD30 [14].

Além disso, ferramentas moleculares podem ser utilizadas como suporte para esclarecer essas distinções. Entre as técnicas estão a hibridização *in situ* por fluorescência

(FISH) para detectar rearranjos de ALK (confirmando ALCL ALK-positivo), bem como rearranjos de DUSP22 e TP63 no ALCL ALK-negativo. A análise do rearranjo do gene do receptor de células T (TCR) pode demonstrar a clonalidade da linhagem de células T, apoiando o diagnóstico de ALCL versus neoplasias de células B. O perfil de expressão gênica (GEP) pode auxiliar ainda mais na distinção do ALCL do cHL ou do linfoma periférico de células T, não especificado (PTCL-NOS). Painéis de sequenciamento de nova geração (NGS) podem identificar mutações recorrentes em vias relevantes para o ALCL ALK-negativo, incluindo STAT3 e JAK1. Por fim, a hibridização in situ para RNA codificado pelo EBV (EBER) pode ajudar a diferenciar distúrbios linfoproliferativos EBV-positivos do ALCL em casos atípicos [14,15].

Quando combinadas com as observações morfológicas e a imuno-histoquímica, essas ferramentas diagnósticas aumentam a precisão, particularmente em biópsias pequenas ou apresentações atípicas. O diagnóstico preciso é fundamental, pois as estratégias terapêuticas e os prognósticos variam significativamente entre ALCL ALK-negativo, cHL e outros linfomas CD30-positivos. No entanto, é importante notar que essas ferramentas moleculares nem sempre estão disponíveis nos centros de avaliação patológica. Portanto, uma avaliação histológica e imuno-histoquímica completa é fundamental para um diagnóstico preciso do paciente.

3.4 Opções Terapêuticas e Prognóstico

O tratamento padrão para o ALCL é o regime CHOP, que consiste em ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona. Os resultados são significativamente melhores para os casos ALK-positivos, com estudos do mundo real mostrando uma taxa de sobrevida global (SG) em 5 anos de aproximadamente 82% em comparação a 44% para pacientes ALK-negativos [3,16]. Terapias-alvo, como o brentuximabe vedotina, um anticorpo monoclonal ligado a um fármaco citotóxico, demonstraram resultados promissores em linfomas CD30-positivos, incluindo ALCL em pacientes ALK-negativos [17]. Além disso, algumas evidências sugerem que a combinação de etoposídeo com CHOP pode melhorar as taxas de sobrevida para pacientes ALK-negativos [3,16].

Para aqueles com doença recidivada ou refratária, foi demonstrado que o brentuximabe vedotina pode alcançar taxas de resposta de até 86% em pacientes com ALCL e uma taxa de remissão completa (RC) de 57% entre pacientes com ALCL sistêmico recidivado ou refratário, com uma duração mediana de resposta de 12,6 meses [18]. O acompanhamento de longo prazo confirmou remissões duradouras em um subconjunto de pacientes, com alguns mantendo RC contínua por mais de 5 anos [19]. Na terapia de primeira linha, o ensaio ECHELON-2 descobriu que a combinação de brentuximabe vedotina com CHP (ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona) melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão (SLP) e a SG em comparação ao CHOP. A SLP em 5 anos foi de 51% para a combinação em comparação a 43% para CHOP, e a SG em 5 anos foi de 70% versus 61% [20]. Esses achados apoiam a integração do brentuximabe vedotina no manejo padrão, particularmente para os casos ALK-negativos, em que o prognóstico tende a ser mais desfavorável.

Em casos de ALCL ALK-positivo recidivado, inibidores de ALK como o crizotinibe demonstraram eficácia promissora, com taxas de sobrevida em 12 meses chegando a 70% [19]. No entanto, apesar desses avanços, o prognóstico geral para pacientes ALK-negativos permanece ruim, caracterizado por taxas de sobrevida mais baixas e maior risco de recidiva, particularmente em casos com alta carga tumoral e resistência aos tratamentos iniciais [9].

3.5 Particularidades do Caso

Este caso apresenta uma idade atípica de apresentação, envolvendo um paciente de 27 anos diagnosticado com ALCL ALK-negativo, sendo que tais casos são raramente relatados em indivíduos mais jovens. As implicações prognósticas em pacientes jovens com ALCL ALK-negativo não estão bem estabelecidas. Alguns estudos sugerem que pacientes mais jovens podem apresentar melhor estado funcional e maior tolerância a terapias intensivas, o que poderia levar a melhores desfechos em comparação a pacientes mais velhos [5,10,11].

Embora a idade jovem não pareça atenuar o prognóstico geral desfavorável associado à negatividade para ALK, fatores moleculares como rearranjos de DUSP22 ou TP63 são determinantes mais fortes da sobrevida. A ausência de características moleculares favoráveis reforça a biologia agressiva deste caso, ao mesmo tempo em que destaca a necessidade de novas abordagens-alvo além da quimioterapia convencional. Outro ponto do nosso caso é que o uso de terapia baseada em brentuximabe vedotina permitiu uma remissão metabólica completa e duradoura em um paciente jovem com ALCL ALK-negativo, consistente com os resultados relatados na literatura. Além disso, este caso destaca a necessidade de reconhecer que o ALCL ALK-negativo, tipicamente associado à idade avançada, também pode afetar adultos jovens, apresentando desafios diagnósticos e terapêuticos significativos.

4. Conclusões

Este caso ressalta a importância de um diagnóstico diferencial cuidadoso na ALCL ALK-negativa, um subtipo raro e agressivo de linfoma. A combinação de achados histopatológicos, imuno-histoquímicos e moleculares é crucial para um diagnóstico preciso, e os avanços em terapias-alvo oferecem novas oportunidades para melhorar os desfechos do tratamento em pacientes com este subtipo. Pesquisas contínuas sobre marcadores moleculares e tratamentos inovadores serão fundamentais para aprimorar os resultados a longo prazo para pacientes com ALCL ALK-negativa.

Financiamento: Este trabalho foi apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; 2018/20403-6; 2023/02755-0) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; 303735/2021-0; 382803/2025-6).

Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa: Declaramos que o paciente aprovou o estudo ao assinar um termo de consentimento informado, e que o estudo seguiu as diretrizes éticas estabelecidas pela Declaração de Helsinque.

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referência

1. Fornari A, Piva R, Chiarle R, Novero D, Inghirami G. Anaplastic large cell lymphoma: one or more entities among T-cell lymphoma? *Hematol Oncol*. 2009;27(4):161-70. doi: 10.1002/hon.897.
2. Stein H, Foss HD, Dürkop H, et al. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood*. 2000 Dec 1;96(12):3681-95. PMID: 11090048.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours, revised 4th edition, Volume 2 [online]. 2017.
4. Zhao S, Li J, Xia Q, Liu K, Dong Z. New perspectives for targeting therapy in ALK-positive human cancers. *Oncogene*. 2023;42(24):1959-1969. doi: 10.1038/s41388-023-02712-8.
5. Parkhi M, Bal A, Das A, et al. ALK-Negative Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL): Prognostic Implications of Molecular Subtyping and JAK-STAT Pathway. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2021;29(9):648-656. doi: 10.1097/PAI.0000000000000936.
6. Mereu E, Pellegrino E, Scarfò I, Inghirami G, Piva R. The heterogeneous landscape of ALK negative ALCL. *Oncotarget*. 2017;8(11):18525-18536. doi: 10.18632/oncotarget.14503.

7. Leventaki V, Bhattacharyya S, Lim MS. Pathology and genetics of anaplastic large cell lymphoma. *Semin Diagn Pathol*. 2020;37(1):57-71. doi: 10.1053/j.semdp.2019.12.002.
8. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84(5):1361-92. PMID: 8068936.
9. Shustov A, Soma L. Anaplastic Large Cell Lymphoma: Contemporary Concepts and Optimal Management. *Cancer Treat Res*. 2019;176:127-144. doi: 10.1007/978-3-319-99716-2_6.
10. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, Rimsza L, Pileri SA, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Armitage JO, Weisenburger DD; International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5496-504. doi: 10.1182/blood-2008-01-134270.
11. Hapgood G, Savage KJ. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2015 Jul 2;126(1):17-25. doi: 10.1182/blood-2014-10-567461. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25869285.
12. Pedersen MB, Hamilton-Dutoit SJ, Bendix K, Ketterling RP, Bedroske PP, Luoma IM, Sattler CA, Boddicker RL, Bennani NN, Nørgaard P, Møller MB, Steiniche T, d'Amore F, Feldman AL. DUSP22 and TP63 rearrangements predict outcome of ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: a Danish cohort study. *Blood*. 2017 Jul 27;130(4):554-557. doi: 10.1182/blood-2016-12-755496.
13. Vose J, Armitage J, Weisenburger D; International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4124-30. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4558.
14. Kao EY, Mukkamalla SKR, Lynch DT. ALK Negative Anaplastic Large Cell Lymphoma. 2023 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 30085561.
15. Amador C, Feldman AL. How I Diagnose Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2021 Mar 15;155(4):479-497. doi: 10.1093/ajcp/aqab012.
16. Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Feb;85(2):206-15. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.06.004. Epub 2012 Jul 11. PMID: 22789917.
17. Shustov A, Cabrera ME, Civallo M, Bellei M, Ko YH, Manni M, Skrypets T, Horwitz SM, De Souza CA, Radford JA, Bobillo S, Prates MV, Ferreri AJM, Chiattoni C, Spina M, Vose JM, Chiappella A, Laszlo D, Marino D, Stelitano C, Federico M. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: features and outcomes of 235 patients from the International T-Cell Project. *Blood Adv*. 2021;5(3):640-648. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001581.
18. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, Matous J, Ramchandren R, Fanale M, Connors JM, Yang Y, Sievers EL, Kennedy DA, Shustov A. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 20;30(18):2190-6. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0402.
19. Özbalak M, Salihoğlu A, Soysal T, Karadoğan İ, Paydaş S, Özdemir E, Yıldız B, Karadurmuş N, Kaynar L, Yagci M, Özkocaman V, Topçuoğlu P, Özcan M, Birtaş E, Göker H, Ferhanoglu B. Long-term results of brentuximab vedotin in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: multi-center real-life experience. *Ann Hematol*. 2020 Feb;99(2):301-307. doi: 10.1007/s00277-019-03899-1.
20. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Trümper L, Iyer S, Advani R, Bartlett NL, Christensen JH, Morschhauser F, Domingo-Domenech E, Rossi G, Kim WS, Feldman T, Menne T, Belada D, Illés Á, Tobinai K, Tsukasaki K, Yeh SP, Shustov A, Hüttmann A, Savage KJ, Yuen S, Zinzani PL, Miao H, Bunn V, Fenton K, Fanale M, Puhlmann M, Illidge T. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2022 Mar;33(3):288-298. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.002.