

На правах рукописи

Абрамов Дмитрий Сергеевич

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ
МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ И ВАРИАНТОВ ALK-ПОЗИТИВНОЙ
АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ У ДЕТЕЙ**

3.1.28. – Гематология и переливание крови

3.3.2 – Патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2024 г.

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук
кандидат медицинских наук

Мякова Наталья Валериевна;
Коновалов Дмитрий Михайлович

Официальные оппоненты:

Криволапов Юрий Александрович, Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заведующий патологоанатомическим отделением клинической молекулярной морфологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»;

Барях Елена Александровна, доктор медицинских наук, заведующая отделением гематологии и химиотерапии ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ, профессор кафедры гематологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), профессор кафедры гематологии и трансфузиологии им. академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ «ДПО РМАНПО» Минздрава России (Москва).

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.025.01 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России www.fnkc.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
Доктор медицинских наук, профессор

Николай Владимирович Жуков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома (ALK+ АККЛ) – это редкая Т-клеточная лимфома, которая составляет 10–20% случаев всех лимфом детского возраста [Stein et al., 2000]. Опухоль характеризуется молекулярным нарушением гена киназы анапластической лимфомы – ALK (anaplastic lymphoma kinase – ALK), локализованного на коротком плече 2-й хромосомы 2p23, в результате чего образуется химерный белок p80, который иммуногистохимически определяется с помощью одноименного антитела ALK, или CD246 [Falini et al., 2017].

Гистогенез этой лимфомы остается малоизученным, предполагается, что злокачественное новообразование возникает на ранних стадиях развития Т-клеток в тимусе [Laurent et al., 2011, Moti et al., 2014]. Несмотря на схожий иммунофенотип и генетическую однородность, опухоль имеет морфологическую гетерогенность, которая позволяет разделить ее на морфологические типы и варианты [Криволапов с соавт., 2006, Falini et al., 2017].

Наиболее распространен общий тип, при котором клетки лимфомы имеют классическую анапластическую цитологию. Редкий тип включает в себя несколько вариантов, различающихся по размеру опухолевых клеток и реактивному окружению [Falini et al., 2017]:

1. Лимфогистиоцитарный.
2. Мелкоклеточный.
3. Смешанный вариант.

Редкие варианты опухоли зачастую вызывают сложность в диагностике, и, как правило, являются «диагнозами исключения». Правильный диагноз можно установить только с помощью иммуногистохимического исследования. Опухолевые клетки всегда экспрессируют ALK, CD30, также содержат цитотоксические молекулы (GranzymeB, TIA-1, Perforin), наблюдается переменная экспрессия Т-клеточных маркеров (CD5, CD4, CD8, CD3), также из диагностических антител можно отметить экспрессию EMA, CD43 [Falini et al., 2017].

Общая 5-летняя выживаемость у пациентов с ALK+ АККЛ в среднем составляет 75-80 %. Однако вероятность рецидива в течение первых пяти лет после установления диагноза достигает 30 % [Tsuyama et al., 2017]. За последние десятилетия в мире было разработано несколько протоколов для лечения ALK+ АККЛ, которые не показали существенных различий в общей и бессобытийной выживаемости (80-90 % и 70-50 % соответственно) [Le Deley et al., 2007, Le Deley et al., 2010, Lowe et al., 2009].

Исследования европейских, американских и индийских авторов [Brugières et al., 2009, Damm-Welk et al., 2014, Le Deley et al., 2007, Le Deley et al., 2010, Lamant et al., 2011, Lowe et al., 2021, Lowe et al., 2022, Mussolin et al., 2020, Patel et al., 2020, Seidemann et al., 2001] показали прогностическое значение для выживаемости различных факторов, таких, как наличие системных симптомов, поражения кожи, особенностей морфологии и иммунофенотипа лимфомы, стадии заболевания, минимальной распространенной болезни и минимальной остаточной болезни.

Исследования морфологических факторов риска при ALK+ АККЛ у детей в РФ до настоящего времени не проводились. Для улучшения результатов терапии необходимы новые подходы к определению факторов риска, в том числе с учетом морфологических типов ALK+ АККЛ, протоколы лечения с внедрением новых таргетных препаратов. Новая система стратификации на группы риска была разработана и внедрена в НМИЦ ДГОИ и положена в основу инновационного протокола ALCL2016.

Степень разработанности темы исследования.

ALK+ АККЛ у детей остается важной и актуальной темой для научных исследований в области онкогематологии, патологической анатомии и молекулярной генетики. Несмотря на значительный прогресс в понимании этого заболевания, многие аспекты ALK+ АККЛ все еще требуют тщательного изучения и анализа.

В научной литературе подробно описана морфологическая гетерогенность ALK+ АККЛ, однако прогностическая значимость различных морфологических вариантов в составе редкого типа, остается недостаточно изученной. Большинство проведенных исследований сосредоточено на общем типе ALK+ АККЛ, в то время как редкие варианты заболевания изучены значительно меньше. Это создает пробел в понимании полной картины заболевания и его прогноза.

Существующие протоколы лечения ALK+ АККЛ у детей не показывают значительных различий в показателях общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости пациентов. Это указывает на необходимость разработки новых, более эффективных терапевтических подходов, в том числе включающих таргетную терапию, которая могла бы улучшить результаты лечения.

Отсутствие единой, общепринятой системы стратификации риска, учитывающей различные морфологические типы ALK+ АККЛ, создает трудности в персонализации лечения и разработке оптимальных терапевтических стратегий для каждого конкретного пациента. Это ограничивает возможности врачей в выборе наиболее подходящего метода лечения.

В Российской Федерации наблюдается недостаток исследований, посвященных факторам риска и распространенности различных подтипов ALK+ АККЛ у детей. Это затрудняет понимание специфики заболевания и может влиять на эффективность диагностики и лечения.

Применение ингибиторов ALK в терапии ALK+ АККЛ у детей является перспективным направлением, открывающим новые возможности в лечении. Однако эффективность этого подхода в рамках стандартных протоколов требует дальнейшего тщательного изучения и клинических испытаний.

Таким образом, несмотря на значительный прогресс в изучении ALK+ АККЛ у детей, остается ряд нерешенных вопросов. Это касается прогностической значимости различных морфологических вариантов, оптимизации стратификации на группы риска и оценки эффективности новых терапевтических подходов. Данное исследование направлено на восполнение этих пробелов в научном знании и клинической практике, что может способствовать улучшению диагностики и лечения ALK+ АККЛ у детей.

Цель исследования: Определить прогностическую значимость различных морфологических типов и вариантов ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы у детей для оптимизации лечебных подходов и улучшения исходов заболевания

Задачи исследования:

1. Оценить количественное распределение морфологических типов и вариантов ALK+ АККЛ у пациентов детского возраста.
2. Проанализировать показатели общей и бессобытийной выживаемости у пациентов с различными морфологическими типами и вариантами ALK+ АККЛ.
3. Оценить прогностическую значимость различных морфологических вариантов ALFKR+ АККЛ.
4. Сравнить эффективность 2-х протоколов лечения (протокол ALCL99 и протокол с применением ингибитора тирозинкиназного рецептора ALCL2016).
5. Провести многофакторный анализ для выделения независимых факторов риска.

Научная новизна исследования

1. Впервые в РФ проведен анализ морфологических признаков ALK+ АККЛ на обширной выборке педиатрических пациентов.
2. Впервые в РФ изучены показатели общей и бессобытийной выживаемости при различных гистологических типах и вариантах ALK+ АККЛ у детей и показана их прогностическая ценность.
3. Впервые в РФ выполнен многофакторный анализ клинических и морфологических характеристик ALK+ АККЛ для выявления прогностических групп.

4. Впервые в европейской практике оценена эффективность применения ингибиторов ALK в рамках протокола лечения ALK-позитивной АККЛ у детей.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость:

1. Исследование вносит существенный вклад в понимание морфологической гетерогенности ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы (ALK+ АККЛ) у детей, расширяя научные представления о различных типах и вариантах этого заболевания.

2. Полученные данные о распределении морфологических типов и вариантов ALK+ АККЛ в российской педиатрической популяции дополняют существующие знания о эпидемиологии этого заболевания.

3. Результаты исследования способствуют углублению понимания взаимосвязи между морфологическими характеристиками опухоли и прогнозом заболевания, что может стать основой для дальнейших исследований в области патогенеза ALK+ АККЛ.

4. Многофакторный анализ клинических и морфологических характеристик ALK+ АККЛ позволяет создать теоретическую базу для разработки новых прогностических моделей и систем стратификации риска.

5. Исследование эффективности ингибиторов ALK в рамках протокола лечения вносит вклад в теоретическое обоснование применения таргетной терапии при ALK+ АККЛ у детей.

Практическая значимость:

1. Разработанная система стратификации риска, учитывающая морфологические типы ALK+ АККЛ, использована в клинической практике для персонализации лечения и оптимизации терапевтических стратегий и реализована в протоколе ALCL-2016.

2. Полученные данные о прогностической значимости различных морфологических вариантов ALK+ АККЛ могут помочь онкогематологам в выборе оптимальной тактики лечения для каждого конкретного пациента.

3. Результаты сравнения эффективности двух протоколов лечения (ALCL99 и ALCL2016 с применением ингибитора тирозинкиназного рецептора) предоставляют практические рекомендации по выбору наиболее эффективного подхода к терапии.

4. Выявленные независимые факторы риска могут быть использованы для разработки новых клинических рекомендаций по диагностике и лечению ALK+ АККЛ у детей.

5. Результаты исследования могут быть использованы для совершенствования патоморфологической диагностики ALK+ АККЛ, особенно в отношении редких вариантов заболевания.

6. Полученные данные об эффективности ингибиторов ALK в рамках протокола лечения могут способствовать более широкому внедрению таргетной терапии в клиническую практику лечения ALK+ АККЛ у детей в России.

7. Результаты исследования могут быть использованы в образовательных программах для врачей-онкологов, патологоанатомов и других специалистов, работающих с пациентами с ALK+ АККЛ.

Таким образом, данное исследование имеет значительную теоретическую и практическую ценность, способствуя улучшению диагностики, прогнозирования и лечения ALK+ АККЛ у детей, что в конечном итоге может привести к улучшению исходов заболевания и качества жизни пациентов.

Методология и методы диссертационного исследования

Данное исследование является ретроспективным, проводилось с 2011 по 2023 гг. В исследование включено 165 пациентов с ALK+ АККЛ, из которых 83 пациента получали терапию по стандартному протоколу и 46 пациентов – по протоколу ALCL2016. Диагноз устанавливался/подтверждался в отделении патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева».

Оценивались морфологические особенности опухоли и иммунофенотип опухолевых клеток с помощью иммуногистохимических окрасок. Учитывались клинические данные: пол, возраст, локализация опухоли.

Источники информации: электронная база данных центра, архив направлений, данные от лечащих врачей.

Статистический анализ проведен с использованием R Studio, SPSS и Excel, включая построение кривых выживаемости, регрессионный анализ Кокса, критерии χ^2 , Фишера, Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса для сравнения групп и анализа взаимосвязей между параметрами.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту:

1. Морфологическая характеристика ALK+ АККЛ у детей и подростков отличается гетерогенностью, с преобладанием общего типа, среди редкого типа наиболее часто встречается смешанный вариант.

2. Смешанный вариант ассоциирован с более низкими показателями ОБ и БСВ в стандартной протокольной группе.

3. Мелкоклеточное гистологическое строение лимфомы ассоциировано с худшими показателями ОБ и БСВ у пациентов в стандартной протокольной группе.

4. Лимфогистиоцитарный вариант демонстрирует лучшую ОВ у пациентов в стандартной протокольной группе.

5. Применение протокола ALCL2016 с включением таргетного препарата нивелирует различия в выживаемости между общим и редкими морфологическими типами ALK+ АККЛ, что свидетельствует о его эффективности в лечении пациентов с редкими вариантами заболевания.

6. Стадия заболевания является независимым прогностическим фактором бессобытийной выживаемости у пациентов с ALK+ АККЛ, как в стандартной протокольной группе, так и в протоколе ALCL2016.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты исследования находят применение в практической работе при исследовании лимфопролиферативных заболеваний у детей в патологоанатомических отделениях ФГБУ НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева, Морозовской детской клинической больницы, РДКБ РНИМУ имени Н.И. Пирогова, НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина, а также используются для обучения ординаторов и курсантов в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева».

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Для достижения достоверности результатов при каждом виде исследований строго соблюдались соответствующие протоколы и рекомендации, с применением позитивных и негативных контролей в соответствии с протоколами контроля качества для каждого типа исследования.

Результаты диссертационной работы доложены на школе-семинаре по диагностике и лечению злокачественных лимфом у детей 27-28 октября 2022 г., на ежегодном форуме «Московского регионального общества онкопатологов и онкогенетиков» 20-21 октября 2023 г.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации было опубликовано 8 печатных работ, в том числе 6 из них в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, основной части и заключения.

Введение состоит из актуальности, формулировки цели и задач исследования, научной новизны и значимости работы, а также из положений выносимых на защиту, степени достоверности результатов, апробации и внедрения результатов, указанием на количество опубликованных работ (в том числе, в изданиях, рекомендованных ВАК).

Основная часть диссертации состоит из обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения.

Заключение состоит из обобщения полученных результатов (выводов и практических рекомендаций).

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста, содержит 46 рисунков и 17 таблиц. Библиографический список состоит из 166 литературных источников (из которых 5 отечественные и 161 зарубежная публикация).

Личный вклад соискателя

Соискатель самостоятельно провел ретроспективный анализ данных 165 пациентов с ALK+ анапластической крупноклеточной лимфомой на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева», выполнил оценку морфологических типов и вариантов лимфомы, а также их влияния на выживаемость. Соискатель лично осуществил сравнительный анализ эффективности различных протоколов терапии и провел многофакторный анализ для стратификации пациентов на группы риска. Соискателем было выполнено морфологическое, иммуногистохимическое исследование, оценка клинических данных, а также статистическая обработка полученных результатов с использованием специализированного программного обеспечения. Все этапы работы, включая формулировку выводов и практических рекомендаций, были выполнены соискателем самостоятельно.

Материалы и методы

Критерии отбора пациентов для исследования

Исследование включало 165 пациентов детского возраста с ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомой (АККЛ), диагностированной в Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева в период с 2011 по 2023 год. Возраст пациентов варьировался от 7 месяцев до 17 лет. Диагностика проводилась в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения. В ходе исследования учитывались следующие параметры: пол, возраст, дата постановки диагноза, стадия заболевания согласно классификации St Jude, проведенное лечение и его эффективность. Данные были получены из электронной медицинской системы центра и историй болезни пациентов. Участники исследования были стратифицированы на четыре возрастные группы: до 1 года, от 1 до 6 лет, от 6 до 12 лет и от 12 до 18 лет. Было получено соответствующее разрешение на использование данных в научных целях.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование проводилось на биопсийном материале. Оценивались морфология и иммунофенотип опухоли по критериям

ВОЗ 2017/2022. Пациенты с ALK+ АККЛ были разделены на общий и редкий морфологический тип с последующим выделением вариантов основываясь на морфологической картине и экспрессии ALK и CD30. Иммуногистохимический анализ включал исследование с анти-ALK, анти-CD30. Использовались: ALK (Roche Ventana, ALK01 и D5F3), CD30 (Roche Ventana, Ber-H2), EMA (Roche Ventana, E29), CD3 (Roche Ventana, 2GV6), CD20 (Roche Ventana, L26), CD43 (Cell Marque, MT1), TIA-1 (Abcam, EPR9304), GranzymeB (Cell Marque, Polyclone), Perforin (Roche Ventana, MRQ-23).

Лечение пациентов с ALK+ АККЛ

Включенные в исследование пациенты были разделены на две группы по типу полученной терапии. Первая группа пациентов получала лечение по рекомендованному европейскому протоколу ALCL99 либо его модификации по результатам рандомизации (в РФ – протокол ALCL2013). Принимая во внимание идентичность схем и режимов терапии, а также стратификации на группы риска, в рамках данного исследования эти схемы лечения были объединены под названием «стандартный протокол». Вторая группа получала лечение в рамках пилотного протокола Центра ALCL2016. Протокол мультицентрового исследования ALCL2016 был принят к применению и одобрен НЭК Центра в 2016 году. Протоколы лечения схематично приведены на Рисунках 1 и 2.

Пациенты, получавшие иные варианты лечения, включая лечение по протоколу NHL-BFM90 с дополнительным краниальным облучением при поражении ЦНС и терапию брентуксимабом ведотином, не были включены в анализ выживаемости.

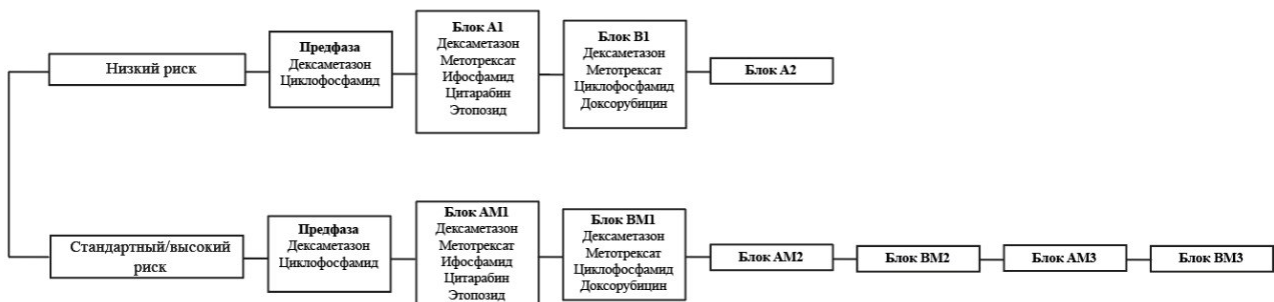


Рисунок 1 – Схема стандартного протокола лечения ALK+ АККЛ

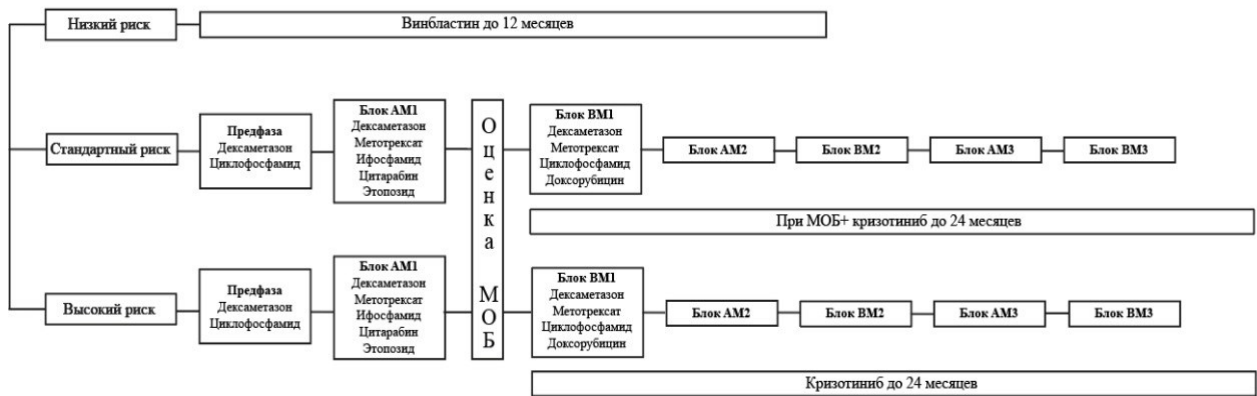


Рисунок 2 – Схема протокола лечения ALK+ АККЛ ALCL2016

Оценка ответа на терапию

Оценка ответа на терапию проводилась на основании результатов КТ или ПЭТ/КТ перед началом каждого следующего блока химиотерапии, в протоколе ALCL2016 дополнительно проводилось измерение транскрипта NPM::ALK после 1-го блока терапии, при его наличии в дебюте заболевания.

Полная ремиссия – отсутствие проявлений заболевания (локальных и общих) по данным полного физикального, инструментального и лабораторного обследования, включая КТ/МРТ инициальных локализаций, исследования костного мозга и ликвора при первичном их вовлечении.

Частичный ответ – уменьшение на 50 % и более объема первичной опухоли и содержания опухолевых клеток в КМ.

Отсутствие ответа – отсутствие изменений объема опухоли (необходимо отличать от остаточного образования, которое выявляется при локальном контроле, тогда как по всем другим параметрам у больного констатируется ремиссия).

Прогрессия – увеличение любого из очагов поражения на 25 % и более.

Рецидив – появление любых проявлений заболевания после достижения полной ремиссии.

Статистический анализ и определение событий

Были проанализированы данные о поле, возрасте, стадии заболевания, морфологических типах и вариантах лимфомы. Различия между группами пациентов с различными стадиями и морфологическими вариантами лимфомы оценивались с помощью критерия χ^2 или точного теста Фишера в зависимости от количества значений в подгруппах. Анализ взаимосвязи морфологического типа и возраста пациентов выполнялся с применением критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса в связи с ненормальным

распределением данных (проверка нормальности выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка). Данные выражались в виде значения p .

Оценка общей выживаемости (ОВ) проводилась от даты установления диагноза до даты смерти от любых причин или даты последнего наблюдения. Оценка бессобытийной выживаемости (БСВ) проводилась от даты установления диагноза до даты установления рефрактерного течения заболевания, рецидива, смерти от любых причин либо даты последнего наблюдения. При наличии у пациента нескольких клинических событий учитывалось первое из них. Кривые выживаемости оценивались методом Каплан-Майера и с помощью регрессионной модели Кокса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Анализ данных выполнен с помощью программного обеспечения R Studio версии 4.0.2, IBM SPSS Statistics версии 23, а также программы Microsoft Excel 2016.

Результаты собственного исследования

Общая характеристика пациентов в исследовании

За период с мая 2011 по октябрь 2023 года в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России были диагностированы 165 случаев ALK+ АККЛ. Из них 83 пациента получали лечение по стандартному протоколу, 46 пациентов получали лечение по протоколу ALCL2016. Результаты терапии оценивались только у пациентов, получавших лечение по данным протоколам. Пациенты, получавшие непротокольное лечение (7 человек), пациенты, не получавшие лечения (2 человека) и пациенты, в отношении которых информация о проведенном лечении не была доступна (27 человека) были проанализированы в общей когорте только по клинико-демографическим характеристикам.

Клинико-демографические данные пациентов суммированы в Таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с ALK+ АККЛ

	Все пациенты, N=165	Лечение по протоколу	
		Стандартный протокол, N ₁ =83(50,3%)	ALCL2016, N ₂ =46 (27,8%)
Пол			
Женский	64 (38,8 %)	32 (38,6 %)	21 (45,6 %)
Мужской	101 (61,2%)	51 (61,4 %)	25 (54,4 %)
Медиана возраста, лет	11	11,0	10,4
Возрастная группа			
младенческий возраст – [0;1)	2 (1,2 %)	2 (2,4 %)	0
дошкольный возраст – [1;6)	25 (15,2 %)	13 (15,7 %)	6 (13,0 %)
младший школьный возраст – [6;12)	65 (39,4 %)	32 (38,5 %)	25 (54,4 %)
подростковый возраст – [12;18]	73 (44,2 %)	36 (43,4 %)	15 (32,6 %)
Стадия			
I	7 (4,2 %)	5 (6,0 %)	1 (2,2 %)
II	21 (12,7 %)	13 (15,7 %)	7 (15,2 %)

Продолжение таблицы 1

	Все пациенты, N=165	Лечение по протоколу	
		Стандартный протокол, N ₁ =83(50,3%)	ALCL2016, N ₂ =46 (27,8%)
III	77 (46,7 %)	43 (51,8 %)	28 (60,9 %)
IV	38 (23,1 %)	22 (26,5 %)	8 (17,4 %)
нет информации	22 (13,3 %)	0	2 (4,3 %)

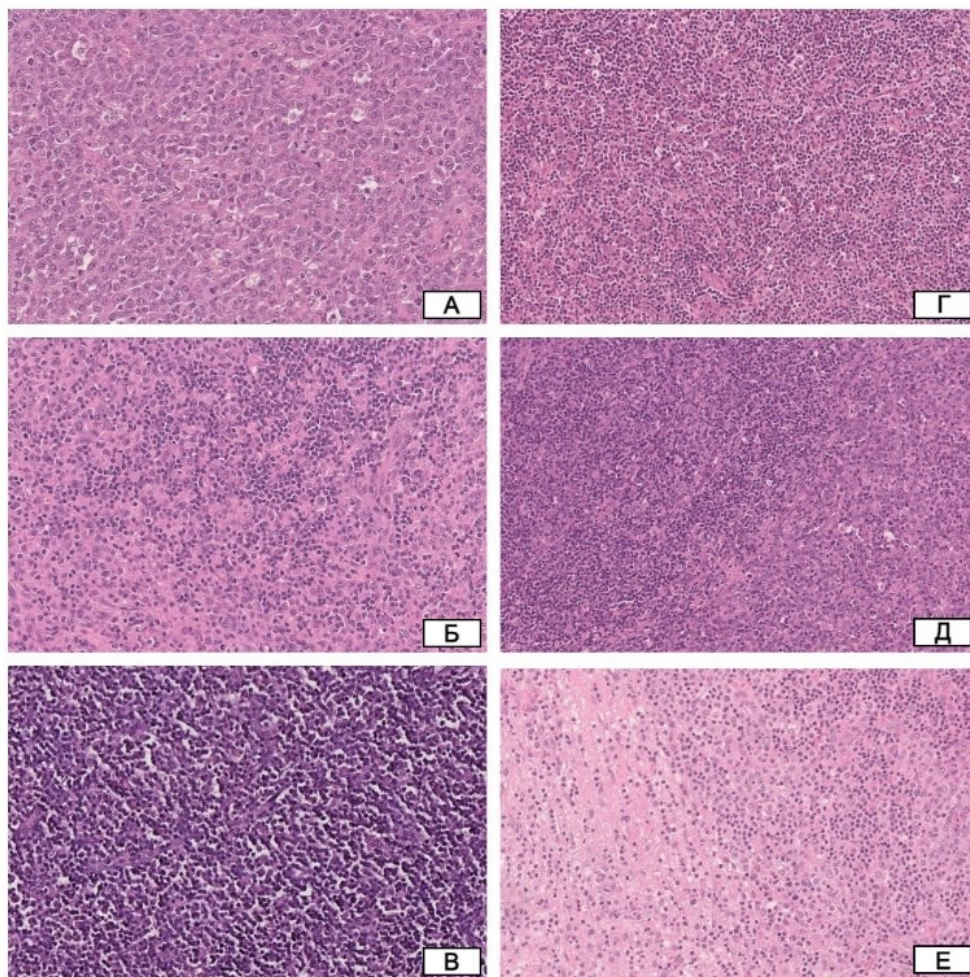
Наиболее часто как среди пациентов, получавших лечение по стандартному протоколу, так и среди пациентов, получавших лечение по протоколу ALCL2016, встречался общий морфологический тип (57,6 % в общей когорте, 65,0 % пациентов, получавших лечение по стандартному протоколу, 43,5 % пациентов, получавших лечение по протоколу ALCL2016). Среди редкого типа наиболее часто встречался смешанный вариант (17,6 % в общей когорте, 14,4 % пациентов, получавших лечение по стандартному протоколу, 23,9 % пациентов, получавших лечение по протоколу ALCL2016). Среди случаев со смешанной морфологией ALK+ АККЛ наиболее часто встречались сочетания общей и мелкоклеточной морфологии (7,9 % в общей когорте, 9,6 % пациентов, получавших лечение по стандартному протоколу) и мелкоклеточной и лимфогистиоцитарной морфологии (13,0 %, получавших лечение по протоколу ALCL2016). Распределение по морфологическим типам и вариантам представлено в Таблице 2.

Таблица 2 – Морфологическая характеристика ALK+ АККЛ

Морфология	Все пациенты, N=165	Лечение по протоколу	
		Стандартный протокол, N ₁ =83 (50,3%)	ALCL2016, N ₂ =46 (27,8%)
Общий тип	95 (57,6 %)	54 (65,0 %)	20 (43,5 %)
Мелкоклеточный вариант	24 (14,5 %)	8 (9,6 %)	10 (21,7 %)
Лимфогистиоцитарный вариант	17 (10,3 %)	9 (11,0 %)	5 (10,9 %)
Смешанный вариант	29 (17,6 %)	12 (14,4 %)	11 (23,9 %)
Общий + лимфогистиоцитарный	5 (3,0 %)	1 (1,2 %)	3 (6,5 %)
Общий + мелкоклеточный	13 (7,9 %)	8 (9,6 %)	2 (4,4 %)
Мелкоклеточный + лимфогистиоцитарный	11 (6,7 %)	3 (3,6 %)	6 (13,0 %)

Общий морфологический тип характеризуется наличием крупных опухолевых клеток с обильной светлой или базофильной цитоплазмой, эксцентрично расположенным ядром подковообразной, «почковидной», «бобовидной» формы, «грубым» ядерным хроматином и ядрышками переменных размеров (так называемые «ключевые» клетки). При данном типе часто отмечалось периваскулярное расположение неопластических клеток. Мелкоклеточный вариант редкого типа характеризуется наличием мелких и среднего размера клеток с центрально расположенными ядрами неправильной формы, светлой цитоплазмой. При этом варианте также отмечалось формирование муфт вокруг кровеносных сосудов. Лимфогистиоцитарный вариант

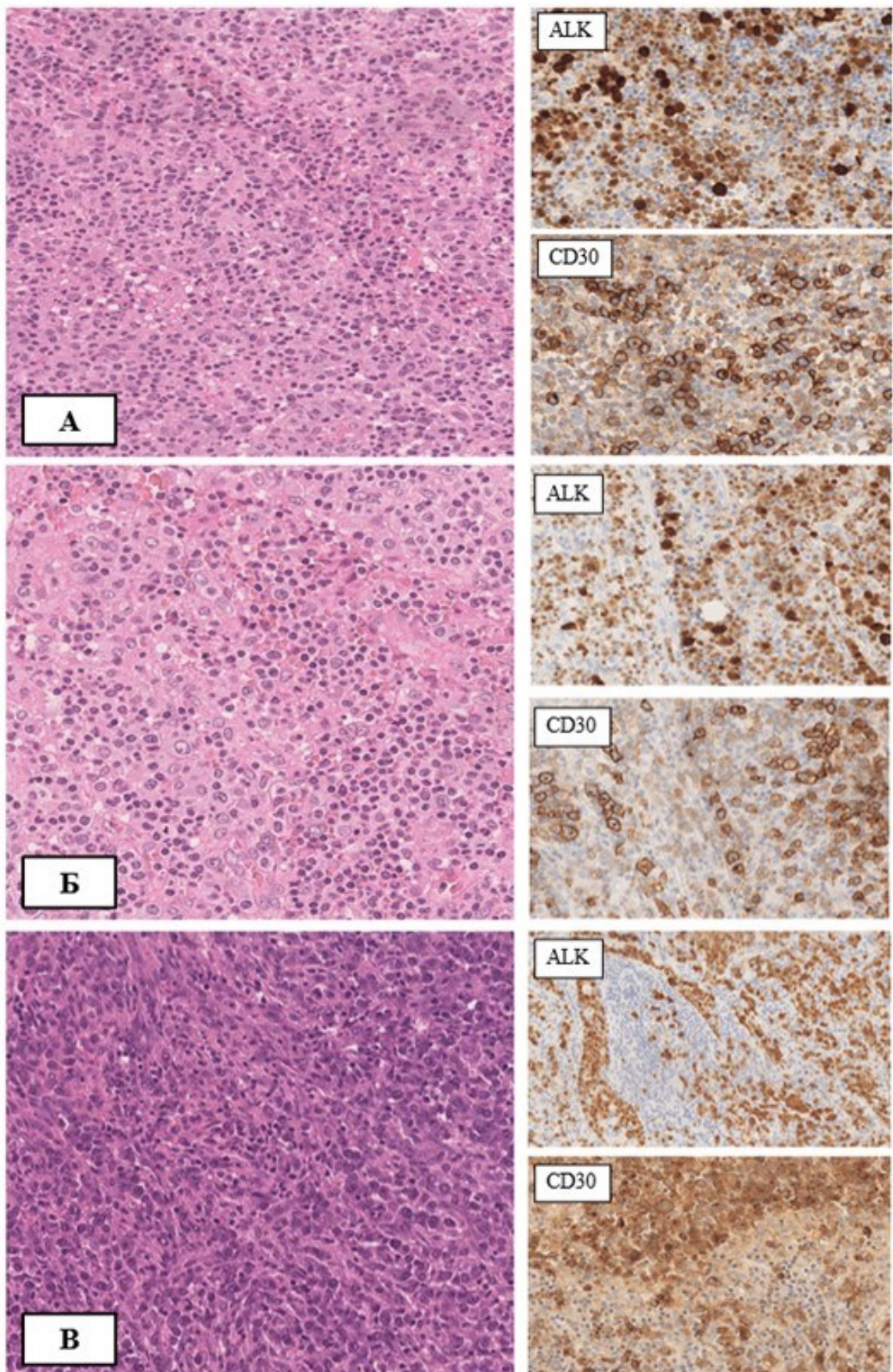
редкого типа ALK+ АККЛ, характеризуется выраженной гистиоцитарной инфильтрацией, затрудняющей идентификацию неопластических клеток. Смешанный морфологический вариант характеризуется наличием более чем одного гистологического варианта в опухоли. Морфология общего типа, лимфогистиоцитарного, мелкоклеточного и смешанного вариантов ALK+ АККЛ приведена на Рисунке 3. Различные варианты смешанной морфологии дополнительно проиллюстрированы на Рисунке 4, для упрощения восприятия дополнительно приведены результаты иммуногистохимического исследования с антителами с CD30 и ALK.



А – общий тип, увеличение x200; Б – лимфогистиоцитарный вариант редкого типа, увеличение x200; В – мелкоклеточный вариант редкого типа, увеличение x200; Г – смешанный вариант редкого типа, сочетание общей и мелкоклеточной морфологии, увеличение x200; Д – смешанный вариант редкого типа, сочетание общей и лимфогистиоцитарной морфологии, увеличение x200; Е – смешанный вариант редкого типа, сочетание мелкоклеточной и лимфогистиоцитарной морфологии, увеличение x200.

Рисунок 3 – Различные варианты морфологии ALK+ АККЛ

Не было продемонстрировано взаимосвязи между морфологическим типом ALK+ АККЛ и возрастом пациентов ($p=0,727$), то же самое справедливо при отдельном рассмотрении различных вариантов редкого морфологического типа ($p=0,483$). Также не было выявлено статистически значимой взаимосвязи между морфологическим типом лимфомы и стадией заболевания ($p=0,779$).



А – мелкоклеточная и лимфогистиоцитарная морфология, увеличение x200; Б – общая и мелкоклеточная морфология, увеличение x200; В – общая и лимфогистиоцитарная морфология, увеличение x200.
Рисунок 4 – ALK+ АККЛ, смешанный вариант редкого морфологического типа

Общая и бессобытийная выживаемость пациентов, получавших лечение по стандартному протоколу

В анализ выживаемости были включены 82 из 83 пациентов, получавших терапию по стандартному протоколу. Медиана времени наблюдения составила 5,3 года. 3-летняя ОВ составила 81 % (95 % CI 73-90 %), 5-летняя ОВ составила 79 % (95 % CI 70-89 %). За время наблюдения было отмечено 17 летальных исходов (Рисунок 5). 3 из них произошли вследствие нежелательных эффектов лечения, 6 – вследствие рефрактерного течения заболевания, 8 летальных исходов произошли после рецидива заболевания. Среди всех пациентов, получавших лечение по стандартным протоколам, 3-летняя БСВ составила 59 % (95 % CI 48-71 %), 5-летняя БСВ составила 55 % (95 % CI 45-68 %). За время наблюдения было зафиксировано 37 событий (Рисунок 8), включая 27 рецидивов, 3 случая смерти от нежелательных эффектов терапии и 7 случаев первично рефрактерного течения.

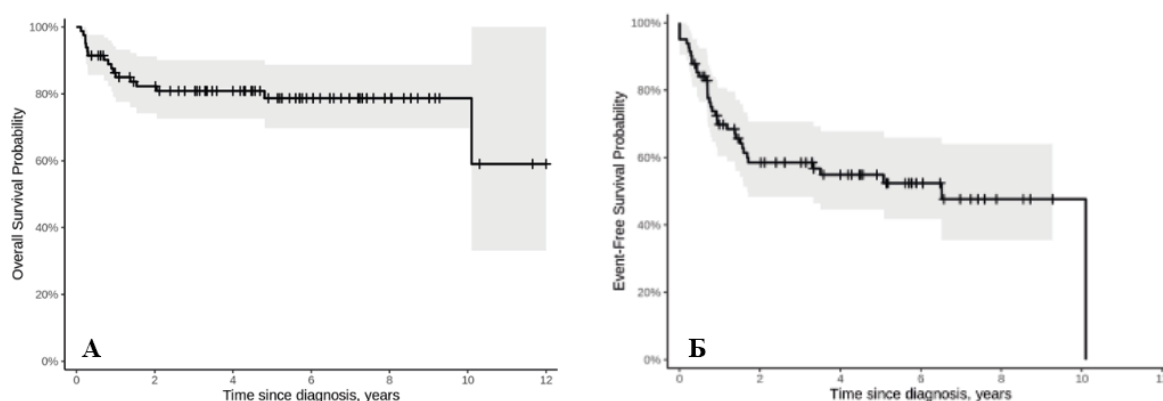


Рисунок 5 – Общая (А) и бессобытийная (Б) выживаемость пациентов, получавших лечение по стандартному протоколу

Значения общей и бессобытийной выживаемости, в зависимости от пола, возраста и стадии заболевания приведены в Таблице 3. Значения отношения рисков (HR), 95 % CI и p-value для сопоставления ОВ пациентов из различных клинико-демографических групп приведены в Таблице 4. Статистически значимых различий в ОВ между пациентами мужского и женского пола, пациентами различного возраста и пациентами с различными стадиями не было выявлено.

Таблица 3 – Значения общей и бессобытийной выживаемости для пациентов из различных клинико-демографических групп, получавших лечение по стандартному протоколу

	ОВ		БСВ	
	3-летняя	5-летняя	3-летняя	5-летняя
Пол				
мужской	75% (95% CI 63-87%)	71% (95% CI 59-86%)	54% (95% CI 42-70%)	50% (95% CI 37-66%)
женский	93% (95% CI 84-100%)	93% (95% CI 84-100%),	65% (95% CI 49-87%)	65% (95% CI 49-87%)
Возраст				
до 1 года	Не достигнута*	Не достигнута*	Не достигнута*	Не достигнута*
1-5 лет	85% (95% CI 67-100%)	71% (95% CI 46-100%)	61% (95% CI 39-95%)	48% (95% CI 26-91%)
6-11 лет	81% (95% CI 68-96%)	81% (95% CI 68-96%)	61% (95% CI 46-81%)	57% (95% CI 41-78%)
12-18 лет	85% (95% CI 73-98%)	85% (95% CI 73-98%)	59% (95% CI 44-80%)	59% (95% CI 44-80%)
Стадия				
I	100%	100%	75% (95% CI 43-100%)	75% (95% CI 43-100%)
II	77% (95% CI 57-100%)	64% (95% CI 40-100%)	62% (95% CI 40-95%)	49% (95% CI 27-91%)
III	83% (95% CI 72-95%)	83% (95% CI 72-95%)	65% (95% CI 52-82%)	65% (95% CI 52-82%)
IV	76% (95% CI 60-97%)	76% (95% CI 60-97%)	40% (95% CI 23-70%)	34% (95% CI 17-65%)

* – в возрастной группе до 1 года (2 пациента) у обоих включенных в анализ пациентов были зафиксированы события: смерть от нежелательных эффектов лечения, произошедшая спустя 3,5 месяца после установления диагноза, и рецидив заболевания, произошедший спустя 9 месяцев после установления диагноза (второй пациент умер спустя 1 год от момента установления диагноза).

Таблица 4 – Влияние различных показателей на общую выживаемость пациентов, получавших лечение по стандартному протоколу

1	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	HR	95% CI	p-value ¹	HR	95% CI	p-value ¹
2	3	4	5	6	7	
Пол						
мужской/женский	4,11	0,93-18,08	0,062	4,45	0,96-20,58	0,056
Возраст						
1–5 лет / до 1 года	0,11	0,02-0,72	0,021	—	—	—
6–11 лет / 1–5 лет	0,84	0,21-3,37	0,810	—	—	—
12–18 лет / 6–11 лет	1,00	0,32-3,11	0,999	—	—	—
Возраст, лет						
на каждые 2 года	0,91	0,74-1,14	0,417	0,98	0,79-1,21	0,851
Морфологический тип/вариант						
Мелкоклеточный вариант/общий тип	1,28	0,27-5,97	0,753	2,83	0,55-14,52	0,212
Смешанный вариант/общий тип	3,61	1,27-10,27	0,016	2,52	0,81-7,91	0,112
Смешанный/мелкоклеточный вариант	2,82	0,55-14,38	0,213	0,89	0,14-5,63	0,902
Лимфогиоцитарный вариант/общий тип	—	—	0,231 ²	—	—	—

Продолжение таблицы 4

	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	HR	95% CI	p-value ¹	HR	95% CI	p-value ¹
Мелкоклеточный /лимфогистиоцитарный вариант	—	—	0,145 ²	—	—	—
Смешанный /лимфогистиоцитарный вариант	—	—	0,016 ²	—	—	—
Стадия						
III стадия/IV стадия	0,80	0,26-2,45	0,699	0,54	0,17-1,71	0,291
II стадия/IV стадия	1,36	0,36-5,10	0,652	0,96	0,25-3,73	0,959
I стадия/IV стадия	—	—	—	—	—	—

¹ – z-тест для отношения рисков; ² – Log-rank критерий.

Значения отношения рисков (HR), 95 % CI и p-value для сопоставления БСВ для пациентов из различных клинико-демографических групп приведены в Таблице 5. Статистически значимых различий в БСВ между пациентами мужского и женского пола и пациентами различного возраста не было выявлено. Были выявлены статистически значимые различия в БСВ между пациентами с III и IV стадиями заболевания, между другими стадиями статистически значимых различий выявлено не было, тем не менее, отношения рисков для I и II стадий демонстрируют тенденцию к уменьшению риска рецидива.

Таблица 5 – Влияние различных показателей на бессобытийную выживаемость пациентов, получавших лечение по стандартному протоколу

	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	HR	95 % CI	p-value ¹	HR	95 % CI	p-value ¹
Пол						
мужской/женский	1,80	0,84-3,82	0,128	2,16	0,95-4,89	0,066
Возраст						
1–5 лет / до 1 года	0,22	0,04-1,08	0,062	–	–	–
6–11 лет / 1–5 лет	0,73	0,29-1,83	0,505	–	–	–
12–18 лет / 6–11 лет	1,13	0,53-2,40	0,752	–	–	–
Возраст, лет						
на каждые 2 года	0,92	0,79-1,07	0,267	0,95	0,82-1,10	0,527
Морфологический тип/вариант						
Мелкоклеточный вариант/общий тип	1,79	0,67-4,81	0,246	2,63	0,90-7,66	0,077
Смешанный вариант/общий тип	3,25	1,46-7,24	0,004	2,28	0,97-5,40	0,060
Смешанный/мелкоклеточный вариант	1,81	0,60-5,42	0,289	0,87	0,24-3,12	0,830
Лимфогистиоцитарный вариант/общий тип	0,81	0,24-2,75	0,739	0,55	0,16-1,94	0,352
Мелкоклеточный /лимфогистиоцитарный вариант	2,20	0,53-9,24	0,279	4,78	1,01-22,58	0,048
Смешанный/лимфогистиоцитарный вариант	3,99	1,07-14,85	0,039	4,16	1,06-16,24	0,041
Стадия						
III стадия/IV стадия	0,44	0,21-0,92	0,029	0,38	0,17-0,83	0,015
II стадия/IV стадия	0,57	0,22-1,49	0,253	0,49	0,18-1,34	0,165
I стадия/IV стадия	0,24	0,03-1,81	0,166	0,13	0,01-1,12	0,063

¹ – z-тест для отношения рисков.

Значения ОВ для пациентов с общим и редким типами ALK+ АККЛ, лимфогистиоцитарным, мелкоклеточным и смешанным вариантами, а также различными подвариантами смешанной морфологии приведены в Таблице 6. Не было продемонстрировано статистически значимых различий в ОВ между пациентами с общим и редким типами ALK+ АККЛ (HR=1,67, 95 % CI 0,64-4,33, p=0,293, Рисунок 6). Были выявлены статистически значимые различия в ОВ между пациентами с общим типом и смешанным вариантом редкого типа лимфомы (HR=3,61, 95% CI 1,27-10,27, p=0,016), лимфогистиоцитарным и смешанными вариантами (HR не применимо, используя log-rank критерий p=0,016). Между другими группами пациентов статистически значимых различий выявлено не было (Таблица 4, Рисунок 7). Были продемонстрированы статистически значимые различия в ОВ между пациентами с сочетанием мелкоклеточной и лимфогистиоцитарной морфологии и общим морфологическим типом (HR=9,93, 95 % CI 2,64-37,27, p<0,001). При сравнении пациентов с иными вариантами смешанной морфологии с пациентами с общим морфологическим типом лимфомы статистически значимых различий в ОВ выявлено не было: сочетание общей и мелкоклеточной морфологии HR=2,52, 95 % CI 0,68-9,42, p=0,169, единственный пациент с сочетанием лимфогистиоцитарной и общей морфологии был жив спустя 3 года после установления диагноза, в дальнейшем потерял для наблюдения (Рисунок 7).

Таблица 6 – Общая выживаемость пациентов с различными типами и вариантами ALK+ АККЛ, получавших лечение по стандартному протоколу

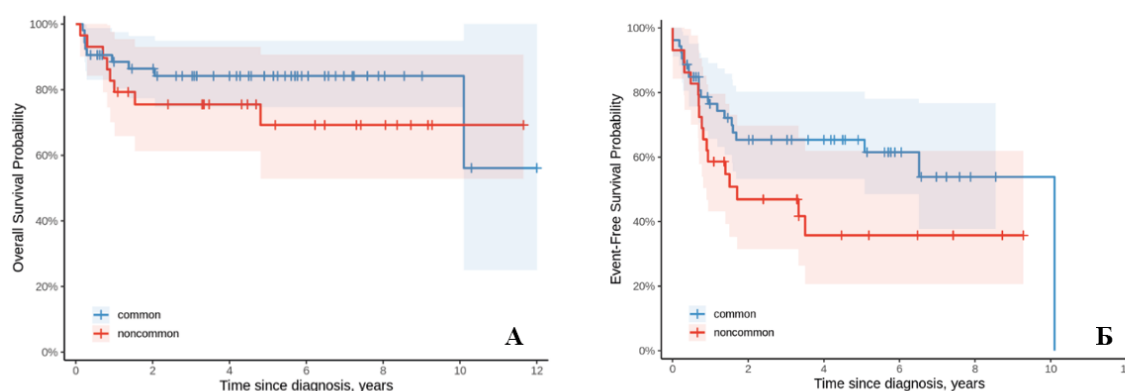
	Общая выживаемость	
	3-летняя	5-летняя
Общий тип	84 % (95 % CI 75-95 %)	84 % (95 % CI 75-95 %)
Редкий тип	76 % (95 % CI 61-93 %)	69 % (95 % CI 53-91 %)
Лимфогистиоцитарный вариант	100%	100%
Мелкоклеточный вариант	75 % (95 % CI 50-100 %)	75 % (95 % CI 50-100 %)
Смешанный вариант	58 % (95 % CI 36-94 %)	44 % (95 % CI 21-92 %)
Общий + лимфогистиоцитарный	100%	Не достигнута
Общий + мелкоклеточный	63 % (95 % CI 37-100 %)	63 % (95 % CI 37-100 %)
Мелкоклеточный + лимфогистиоцитарный	33 % (95 % CI 6,7-100 %)	Не достигнута

Значения БСВ для пациентов с общим и редким типами ALK+ АККЛ, лимфогистиоцитарным, мелкоклеточным и смешанным вариантами, а также различными подвариантами смешанной морфологии приведены в Таблице 7. Не было продемонстрировано статистически значимых различий в БСВ между пациентами с общим и редким типами ALK+ АККЛ (HR=1,83, 95 % CI 0,95-3,53, p=0,071, Рисунок 6). Статистически значимые различия в БСВ были выявлены между пациентами с общим типом

и смешанным вариантом редкого типа ALK+ АККЛ (HR=3,25, 95 % CI 1,46-7,24, p=0,004), а также между пациентами с лимфогистиоцитарным и смешанным вариантами редкого типа (HR=3,99, 95 % CI 1,07-14,85, p=0,039). Между другими группами пациентов статистически значимых различий обнаружено не было (Таблица 6, Рисунок 7). Были продемонстрированы статистически значимые различия в БСВ между пациентами с сочетанием мелкоклеточной и лимфогистиоцитарной морфологии и общим морфологическим типом (HR=5,26, 95 % CI 1,54-17,91, p=0,008), а также между пациентами с сочетанием общей и мелкоклеточной морфологии и общим морфологическим типом (HR=3,36, 95 % CI 1,33-8,52, p=0,011). При сравнении пациентов с сочетанием лимфогистиоцитарной и общей морфологии с пациентами с общим морфологическим типом лимфомы статистически значимых различий в БСВ выявлено не было (p=0,998) (Рисунок 7).

Таблица 7 – Бессобытийная выживаемость пациентов с различными типами и вариантами ALK+ АККЛ, получавших лечение по стандартному протоколу

	Бессобытийная выживаемость	
	3-летняя	5-летняя
Общий тип	65 % (95 % CI 53-80 %)	65 % (95 % CI 53-80 %)
Редкий тип	47 % (95 % CI 32-70 %)	36 % (95 % CI 21-62 %)
Лимфогистиоцитарный вариант	74 % (95 % CI 48-100 %)	56 % (95 % CI 27-100 %)
Мелкоклеточный вариант	38 % (95 % CI 15-92 %)	38 % (95 % CI 15-92 %)
Смешанный вариант	33 % (95 % CI 15-74 %)	17 % (95 % CI 3,4-83 %)
Общий + лимфогистиоцитарный	100%	Не достигнута
Общий + мелкоклеточный	25 % (95 % CI 7,5-83 %)	25 % (95 % CI 7,5-83 %)
Мелкоклеточный + лимфогистиоцитарный	33 % (5 % CI 6,7-100 %)	Не достигнута



А – общая выживаемость; Б – бессобытийная выживаемость.

Рисунок 6 – Выживаемость пациентов с общим и редким морфологическим типами ALK+ АККЛ, получавших лечение по стандартному протоколу

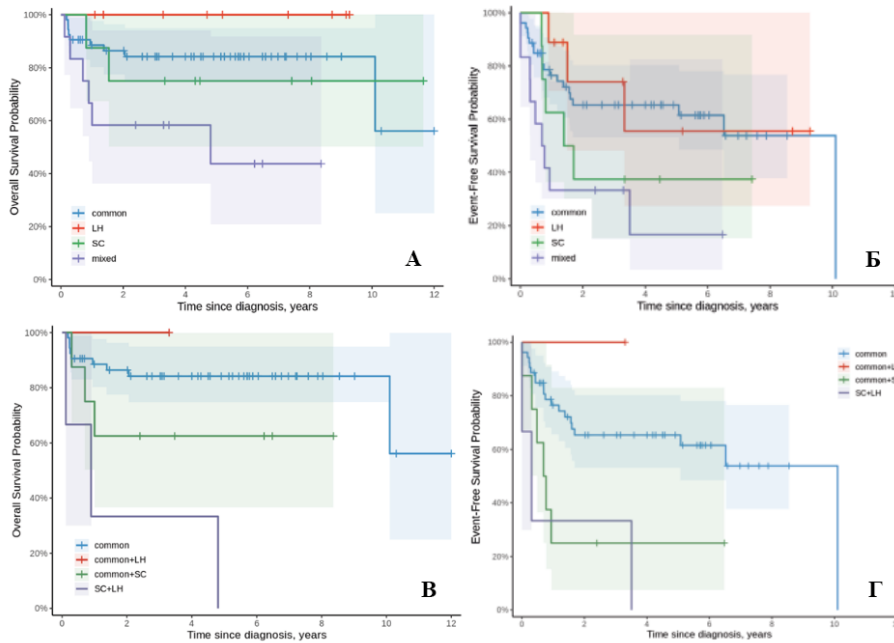


Рисунок 7 – Общая и бессобытийная выживаемость пациентов с общим морфологическим типом и лимфогиоцитарным, мелкоклеточным и смешанным вариантами редкого типа ALK+ АККЛ (А, Б), а также различными подвариантами смешанной морфологии (В, Г)

Дополнительно случаи были разделены на имеющие лимфогиоцитарный компонент и не имеющие лимфогиоцитарного компонента (Рисунок 8). Статистически значимых различий в ОВ между случаями с лимфогиоцитарным компонентом и без него получено не было (HR=1,23, 95 % CI 0,35-4,33, p=0,744). Также все случаи были разделены на имеющие мелкоклеточный компонент и не имеющие мелкоклеточного компонента (Рисунок 8). Между данными группами были выявлены статистически значимые различия (HR=3,12, 95 % CI 1,20-8,10, p=0,019). Аналогичным образом была проанализирована БСВ для случаев, в которых был выявлен лимфогиоцитарный компонент, и для случаев, в которых его выявлено не было (Рисунок 8). Статистически значимых различий в БСВ при этом не было показано (HR=1,01, 95 % CI 0,42-2,43, p=0,983). При разделении всех случаев на имеющие мелкоклеточный компонент и не имеющие его были продемонстрированы статистически значимые различия в БСВ (HR=2,85, 95 % CI 1,45-5,60, p=0,002) (Рисунок 8).

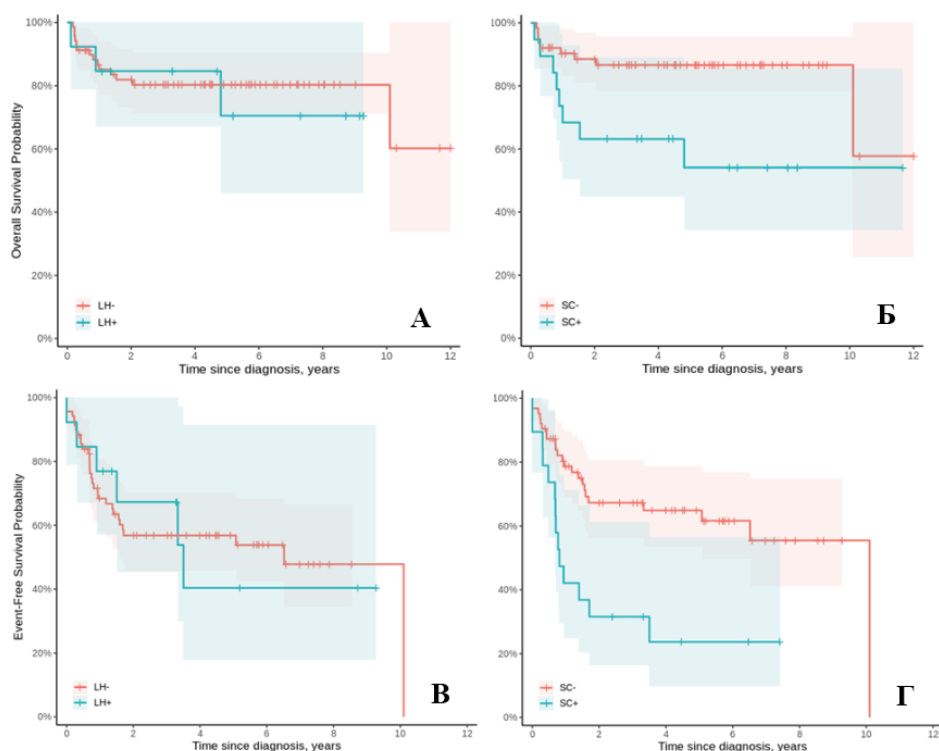
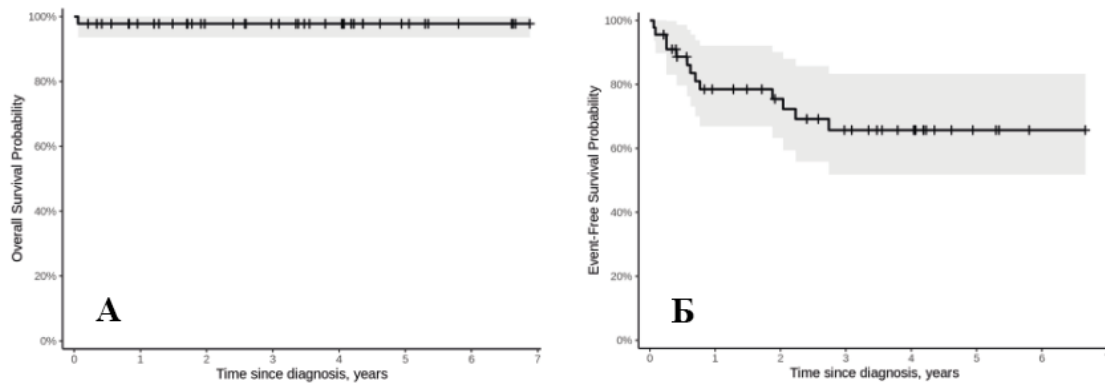


Рисунок 8 – Общая и бессобытийная выживаемость пациентов с ALK+ АККЛ, получавших лечение по стандартному протоколу, в зависимости от наличия/отсутствия лимфогистиоцитарного морфологического компонента (А, В) и в зависимости от наличия/отсутствия мелкоклеточного морфологического компонента (Б, Г)

При проведении многофакторного анализа не было выявлено показателей, оказывающих статистически значимое влияние на ОВ (Таблица 4). Было показано статистически значимое влияние III стадии заболевания на БСВ (по сравнению с IV стадией). Другие факторы не продемонстрировали статистически значимого влияния на показатель БСВ (Таблица 5).

Общая и бессобытийная выживаемость пациентов, получавших лечение по протоколу ALCL2016

В анализ выживаемости были включены 45 из 46 пациентов, получавших терапию по протоколу ALCL2016. Медиана времени наблюдения составила 3,4 года. 3-летняя и 5-летняя ОВ составили 98 % (95 % CI 94-100 %), за время наблюдения был отмечен 1 летальный исход, связанный с нежелательными эффектами лечения, произошедший спустя 3 недели после установления диагноза (Рисунок 9). Возраст умершей пациентки составлял 13 лет, у нее был диагностирован общий морфологический тип ALK+ АККЛ, III стадия заболевания. Среди всех пациентов, получавших лечение по протоколу ALCL2016, 3-летняя и 5-летняя БСВ составили 66 % (95 % CI 52-83 %). За время наблюдения было зафиксировано 13 событий, включая 10 рецидивов, 1 случай смерти от нежелательных эффектов терапии и 2 случая первично рефрактерного течения (Рисунок 9).



А – общая выживаемость; Б – бессобытийная выживаемость.

Рисунок 9 – Выживаемость пациентов, получавших лечение по протоколу ALCL2016

Значения БСВ для пациентов мужского и женского пола, из различных возрастных групп и с различными стадиями заболевания приведены в Таблице 8. Значения отношения рисков (HR), 95 % CI и p-value для сопоставления ОВ пациентов из различных клинко-демографических групп приведены в Таблице 9. Статистически значимых различий в БСВ между пациентами мужского и женского пола, пациентами различного возраста и пациентами с различными стадиями не было выявлено. Необходимо отметить, что анализ влияния стадии заболевания на БСВ не включал 1 из 45 пациентов, так как в отношении него не были доступны данные о стадии.

Таблица 8 – Значения бессобытийной выживаемости для пациентов из различных клинко-демографических групп, получавших лечение по протоколу ALCL2016

	Бессобытийная выживаемость		
	3-летняя	5-летняя	
Пол	мужской	81 % (95 % CI 66-100 %)	81 % (95 % CI 66-100 %)
	женский	48 % (95 % CI 29-80 %)	Не достигнута
Возраст	до 1 года	—	—
	1-5 лет	42 % (95 % CI 15-100 %)	Не достигнута
	6-11 лет	82 % (95 % CI 68-100 %)	82 % (95 % CI 68-100 %)
	12-18 лет	55 % (95 % CI 33-90 %)	55 % (95 % CI 33-90 %)
Стадия	I	—*	—*
	II	86 % (95 % CI 63-100 %)	86 % (95 % CI 63-100 %)
	III	68 % (95 % CI 51-91 %)	68 % (95 % CI 51-91 %)
	IV	47 % (95 % CI 21-100 %)	47 % (95 % CI 21-100 %)

* – среди пациентов, получавших терапию по протоколу ALCL2016, I стадия заболевания была выявлена у 1 человека. У данного пациента рецидив заболевания произошел через 29 недель после установления диагноза.

Таблица 9 – Влияние различных показателей на бессобытийную выживаемость пациентов, получавших лечение по протоколу ALCL2016

	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	HR	95 % CI	p-value ¹	HR	95 % CI	p-value ¹
Пол						
мужской/женский	0,34	0,10-1,10	0,071	0,46	0,12-1,81	0,268
Возраст						
6–11 лет / 1–5 лет	0,38	0,08-1,68	0,200	–	–	–
12-18 лет/1-5 лет	0,96	0,24-3,83	0,949	–	–	–
12–18 лет / 6–11 лет	2,55	0,72-9,03	0,148	–	–	–
Возраст, лет						
на каждые 2 года	0,98	0,75-1,28	0,891	1,01	0,76-1,34	0,953
Морфологический тип/вариант						
Мелкоклеточный вариант/общий тип	1,16	0,28-4,84	0,843	1,10	0,20-5,96	0,916
Смешанный вариант/общий тип	1,00	0,24-4,22	0,998	0,74	0,15-3,59	0,712
Смешанный/мелкоклеточный вариант	0,87	0,17-4,32	0,861	0,68	0,09-5,23	0,710
Лимфогиоцитарный вариант/общий тип	1,62	0,31-8,35	0,567	1,04	0,18-6,05	0,964
Мелкоклеточный /лимфогиоцитарный вариант	0,72	0,12-4,29	0,714	1,05	0,12-9,59	0,964
Смешанный/лимфогиоцитарный вариант	0,62	0,10-3,75	0,603	0,71	0,12-4,42	0,717
Стадия						
III стадия/IV стадия	0,44	0,13-1,52	0,196	0,46	0,11-1,89	0,282
II стадия/IV стадия	0,23	0,03-2,11	0,196	0,35	0,02-5,01	0,441
I стадия/IV стадия	3,99	0,41-39,00	0,234	2,64	0,15-47,71	0,510

¹ – z-тест для отношения рисков.

Значения БСВ для пациентов с общим и редким типами ALK+ АККЛ, лимфогиоцитарным, мелкоклеточным и смешанным вариантами, а также различными подвариантами смешанной морфологии приведены в Таблице 10. Не было продемонстрировано статистически значимых различий в БСВ между пациентами с общим и редким типами ALK+ АККЛ (HR=1,17, 95 % CI 0,38-3,59, p=0,780, Рисунок 10), между пациентами с общим типом ALK+ АККЛ и лимфогиоцитарным, мелкоклеточным и смешанным вариантами редкого типа (Таблица 9, Рисунок 11). Не было продемонстрировано статистически значимых различий в БСВ между пациентами с различными подвариантами смешанной морфологии и общим морфологическим типом лимфомы (Рисунок 11): для сочетания мелкоклеточной и лимфогиоцитарной морфологии HR=1,76, 95 % CI 0,42-7,41, p=0,442, для сочетания общего типа и мелкоклеточной морфологии p=0,474 (log-rank критерий) и для сочетания общего типа и лимфогиоцитарной морфологии p=0,337 (log-rank критерий).

Таблица 10 – Бессобытийная выживаемость пациентов с различными типами и вариантами ALK+ АККЛ, получавших лечение по протоколу ALCL2016

	Бессобытийная выживаемость	
	3-летняя	5-летняя
Общий тип	70 % (95 % CI 52-96 %)	70 % (95 % CI 52-96 %)
Редкий тип	61 % (95 % CI 42-88 %)	61 % (95 % CI 42-88 %)
Лимфогистиоцитарный вариант	60 % (95 % CI 29-100 %)	Не достигнута
Мелкоклеточный вариант	60 % (95 % CI 33-100 %)	Не достигнута
Смешанный вариант	60 % (95 % CI 33-100 %)	60 % (95 % CI 33-100 %)
Общий + лимфогистиоцитарный	Не достигнута*	Не достигнута*
Общий + мелкоклеточный	Не достигнута**	Не достигнута**
Мелкоклеточный + лимфогистиоцитарный	42 % (95 % CI 15-100 %)	42 % (95 % CI 15-100 %)

* – для 3 пациентов с сочетанием общей и лимфогистиоцитарной морфологии время наблюдения составило 0,96, 2,58 и 5,34 года, событий за время наблюдения не было зафиксировано;

** – для 2 пациентов с сочетанием общей и мелкоклеточной морфологии время наблюдения составило 0,42 и 1,91 года, событий за время наблюдения не было зафиксировано.

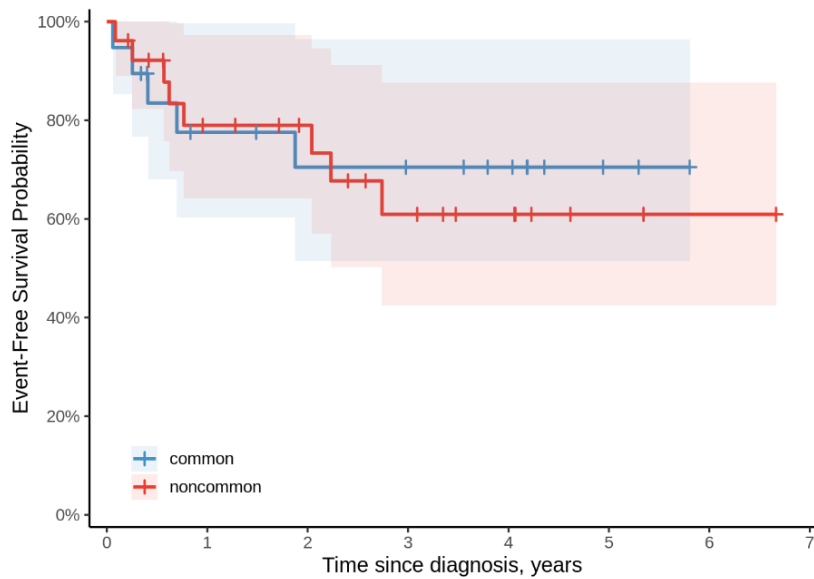


Рисунок 10 – Бессобытийная выживаемость пациентов с общим и редким морфологическим типами ALK+ АККЛ, получавших лечение по протоколу ALCL2016

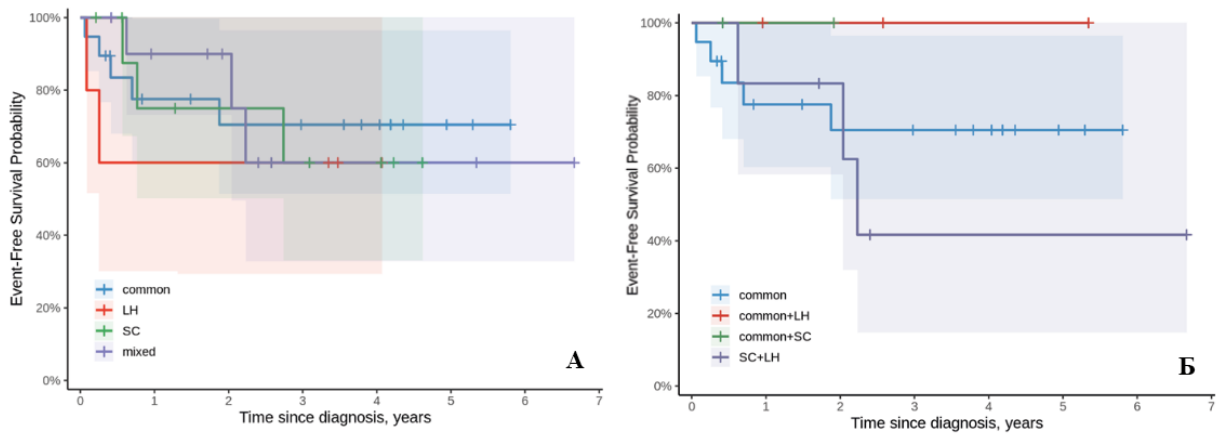


Рисунок 11 – Бессобытийная выживаемость пациентов с ALK+ АККЛ, получавших лечение по протоколу ALCL2016, с общим морфологическим типом и лимфогистиоцитарным, мелкоклеточным и смешанным вариантами редкого типа (А), а также различными подвариантами смешанной морфологии (Б)

Также была проанализирована БСВ для случаев, в которых был выявлен лимфогистиоцитарный компонент, и для случаев, в которых его выявлено не было (Рисунок 12). Статистически значимых различий в БСВ при этом не было показано (HR=1,29, 95 % CI 0,42-3,95, $p=0,658$). При разделении всех случаев на имеющие мелкоклеточный компонент и не имеющие также не было продемонстрировано статистически значимых различий в БСВ (HR=1,32, 95 % CI 0,44-3,94, $p=0,619$) (Рисунок 12).

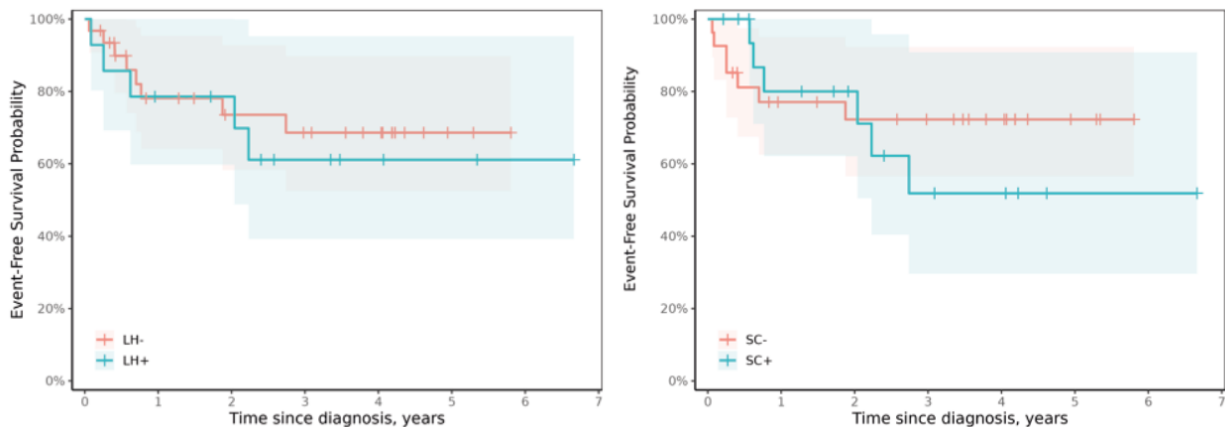


Рисунок 12 – Бессобытийная выживаемость пациентов с ALK+ АККЛ, получавших лечение по протоколу ALCL2016, в зависимости от наличия/отсутствия лимфогистиоцитарного морфологического компонента (А) и в зависимости от наличия/отсутствия мелкоклеточного морфологического компонента (Б)

При проведении многофакторного анализа не было выявлено факторов, оказывающих статистически значимое влияние на БСВ пациентов, получавших лечение по протоколу ALCL2016 (Таблица 9).

Многофакторный анализ бессобытийной выживаемости пациентов с учетом протокола терапии

Рассмотрение пациентов, получавших терапию по стандартным протоколам и по протоколу ALCL2016, в качестве единой совокупности в том числе для анализа влияния на выживаемость морфологических вариантов и паттернов, возможно только с применением многофакторного анализа в связи с различиями в схемах терапии для пациентов с редким морфологическим типом ALK+ АККЛ. Нецелесообразным является сравнение ОБ пациентов, получавших лечение по различным протоколам, так как среди пациентов, получавших лечение по протоколу ALCL2016, был зафиксирован единственный летальный исход, связанный с нежелательными эффектами терапии. Таким образом, возможным является только сравнение пациентов, получавших лечение по стандартным протоколам и по протоколу ALCL2016, по показателю БСВ.

Статистически значимых различий между пациентами, получавшими терапию по протоколу ALCL2016, и пациентами, получавшими терапию в рамках стандартного протокола, выявлено не было (HR=0,68, 95 % CI 0,36-1,29, p=0,238).

При выделении среди пациентов, получавших лечение в рамках всех рассматриваемых протоколов, лиц с ALK+ АККЛ общего и редкого типов статистически значимых различий между четырьмя группами пациентов выявлено не было (значения HR, 95 % CI и p приведены в Таблице 11).

Таблица 11 – Значения HR, 95 % CI и p-value при сравнении бессобытийной выживаемости пациентов с общим и редким типами ALK+ АККЛ, получавших лечение по стандартному протоколу и протоколу ALCL2016

	HR	95 % CI	p-value
Общий тип (ALCL2016)/общий тип (стандартный протокол)	0,79	0,29-2,12	0,640
Редкий тип (ALCL2016)/ общий тип (стандартный протокол)	0,92	0,40-2,11	0,848
Редкий тип (стандартный протокол)/ общий тип (стандартный протокол)	1,81	0,94-3,50	0,075

Различие терапии для пациентов с ALK+ АККЛ в рамках стандартных протоколов и протокола ALCL2016 заключается в применении кризотиниба для МОБ-позитивных пациентов из группы стандартного риска (Рисунки 1 и 2). Однако в обсуждаемой выборке среди пациентов, получавших терапию по протоколу ALCL2016, такие пациенты отсутствовали, что позволяет рассматривать пациентов с общим морфологическим типом лимфомы как единую группу вне зависимости от протокола в рамках анализа БСВ (Рисунок 13). В БСВ пациентов с редким морфологическим типом, получавших лечение по протоколу ALCL2016, не было выявлено статистически значимых различий с БСВ пациентов с общим морфологическим типом (HR=0,97, 95 % CI 0,44-2,17, p=0,949). В то же время БСВ

эффективности и факторов, влияющих на общую выживаемость и бессобытийную выживаемость пациентов.

В исследовании преобладали ALK+ АККЛ общего типа. Не было продемонстрировано различий в выживаемости пациентов с общим и редким морфологическими типами. В то же время для пациентов, получавших лечение по стандартному протоколу, было продемонстрировано неблагоприятное влияние смешанного варианта редкого типа и наличия мелкоклеточного паттерна.

Протокол ALCL2016 показал улучшенные показатели выживаемости по сравнению со стандартным протоколом, особенно для пациентов с редким морфологическим типом ALK+ АККЛ.

В рамках многофакторного анализа ключевым прогностическим фактором, влияющим на бессобытийную выживаемость, была стадия заболевания.

На основе полученных данных может быть предложено внедрение протокола ALCL2016 в клиническую практику в качестве основного подхода к лечению пациентов с ALK+ ALCL. Согласно результатам исследования, это может значительно улучшить показатели выживаемости пациентов.

Среди основных ограничений исследования можно выделить ограниченный размер выборки и продолжительность периода наблюдения. Для более точного понимания долгосрочной эффективности протоколов с применением ALK-ингибиторов необходимо проведение дальнейших исследований с увеличением объема выборки и времени наблюдения.

Таким образом, проведенное исследование значительно углубило понимание факторов, влияющих на исходы лечения пациентов с ALK+ ALCL, и продемонстрировало важность ранней диагностики и выбора эффективного протокола лечения. Полученные результаты могут служить основой для дальнейших научных исследований и разработки клинических рекомендаций по лечению данной нозологической формы.

Выводы

1. В исследуемой группе пациентов наиболее часто встречался общий морфологический тип ALK+ АККЛ (57,6 %), среди редких вариантов преобладал мелкоклеточный смешанный (17,6 %), из смешанных вариантов морфологии наиболее частым было сочетание общей и мелкоклеточной морфологии (7,9 %).

2. 3-летняя ОВ пациентов, получавших лечение по стандартному протоколу, составила 81 % (95 % CI 73-90 %), 5-летняя ОВ составила 79 % (95 % CI 70-89 %). 3-летняя БСВ среди получавших лечение по стандартному протоколу составила 59 % (95 % CI 48-71 %), 5-летняя БСВ составила 55 % (95 % CI 45-68 %). 3-летняя и 5-летняя ОВ пациентов с

общим типом ALK+ АККЛ составили 84 % (95 % CI 75-95 %), с общим вариантом редкого типа – 100 %, с мелкоклеточным вариантом редкого типа – 75 % (95 % CI 50-100 %), 3-летняя ОВ при смешанном варианте редкого типа составила 58 % (95 % CI 36-94 %), 5-летняя – 44 % (95 % CI 21-92 %). 3-летняя и 5-летняя БСВ пациентов с общим типом ALK+ АККЛ составили 65 % (95 % CI 53-80 %), среди пациентов с лимфогистиоцитарным вариантом редкого типа 3-летняя БСВ составила 74 % (95 % CI 48-100 %), 5-летняя – 56 % (95 % CI 27-100 %), при мелкоклеточном варианте редкого типа 3-летняя и 5-летняя БСВ составили 38 % (95 % CI 15-92 %), при смешанном варианте редкого типа – 33 % (95 % CI 15-74 %), соответственно. 3-летняя и 5-летняя ОВ на протоколе ALCL2016 составили 98 % (95 % CI 94-100 %), 3-летняя и 5-летняя БСВ составили 66 % (95 % CI 52-83 %). 3-летняя и 5-летняя БСВ пациентов с общим типом ALK+ АККЛ составили 70 % (95 % CI 52-96 %), среди пациентов с лимфогистиоцитарным вариантом 3-летняя БСВ составила 60 % (95 % CI 29-100 %), при мелкоклеточном варианте – 60 % (95 % CI 33-100 %), при смешанном варианте 3-летняя и 5-летняя БСВ составили 60 % (95 % CI 33-100 %).

3. Не было выявлено статистически значимых различий в ОВ и в БСВ между пациентами с общим и редким морфологическими типами ALK+ АККЛ в рамках как стандартного протокола, так и протокола ALCL2016. Среди пациентов, получавших лечение по стандартному протоколу, было продемонстрировано значимо отрицательное влияние на ОВ и БСВ смешанного морфологического варианта редкого типа по сравнению с общим типом ($p=0,016$ и $p=0,004$, соответственно). Среди пациентов, получавших лечение по стандартному протоколу, были продемонстрированы статистически значимые более низкие значения ОВ и БСВ при наличии мелкоклеточного компонента ($p=0,019$ и $p=0,002$, соответственно). Отмечалась 100 % ОВ пациентов с лимфогистиоцитарным вариантом редкого типа и с сочетанием общей и лимфогистиоцитарной морфологией, получавших лечение по стандартному протоколу. Среди пациентов, получавших лечение по протоколу ALCL 2016, не было продемонстрировано статистически значимого влияния морфологии лимфомы на ОВ и БСВ.

4. Применение протокола ALCL2016 привело к улучшению показателей БСВ у пациентов с редкими морфологическими типами ALK+ АККЛ, нивелируя различия в выживаемости между общим и редкими типами ($p=0,780$), наблюдавшиеся при использовании стандартного протокола.

5. Многофакторный анализ, включавший в себя пол, возраст, стадию заболевания и морфологический тип ALK+ АККЛ и у пациентов, получавших терапию в рамках обоих рассматриваемых протоколов, показал значение стадии заболевания в качестве независимого предиктора БСВ ($p=0,019$).

Практические рекомендации

1. При диагностике ALK+ АККЛ следует тщательно определять морфологический тип опухоли, уделяя особое внимание выявлению мелкоклеточного и лимфогистиоцитарного компонентов, так как они могут влиять на прогноз заболевания.

2. Пациентам с редкими морфологическими типами ALK+ АККЛ, особенно со смешанными вариантами, содержащими мелкоклеточный компонент, рекомендуется проведение терапии по протоколу ALCL2016, так как он позволяет улучшить показатели выживаемости у этой группы пациентов.

3. При выборе тактики лечения необходимо учитывать стадию заболевания как независимый предиктор бессобытийной выживаемости. Это подчеркивает важность ранней диагностики ALK+ АККЛ.

4. Пациенты с лимфогистиоцитарным вариантом редкого типа ALK+ АККЛ или сочетанием общей и лимфогистиоцитарной морфологии могут иметь более благоприятный прогноз, что следует учитывать при планировании терапии и наблюдении.

5. Рекомендуется проводить регулярное долгосрочное наблюдение за пациентами с ALK+ АККЛ, особенно с редкими морфологическими типами, для оценки отдаленных результатов лечения.

6. При проведении клинических исследований новых методов терапии ALK+ АККЛ рекомендуется стратифицировать пациентов по морфологическим типам опухоли для более точной оценки эффективности лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Abramov, D. Intratumoral heterogeneity in anaplastic large cell lymphoma of non-common subtype / Abramov, D., Oschlies, I., Kononov, D., [et al.] // J Hematopathol. – 2012. – Т.5. – С. 109-116; <https://doi.org/10.1007/s12308-011-0136-2>.
2. Abramov, D. Expression of CD8 is associated with non-common type morphology and outcome in pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma. / Abramov, D., Oschlies, I., Zimmermann, M., Kononov, D., Damm-Welk, C., Wössmann, W., Klapper, W., // Haematologica. – 2013. – Т.98. – №10 – С. 1547-1553; <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.085837>.
3. Мякова Н.В. Редкий случай ALK-негативной анапластической крупноклеточной лимфомы с экстранодальным поражением. / Мякова Н.В., Абрамов Д.С., Абугова Ю.Г., Дьяконова Ю.Ю., Смирнова Н.В., Фоминых В.В., Коновалов Д.М. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2014. – Т.13. – №2 – С. 57-62.
4. Абрамов Д.С. ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома: диагностика, клинические проявления, лечение. / Абрамов Д.С., Мякова Н.В. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2015. – Т.14. – №2 – С. 12-19. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2015-14-2-12-19>.
5. Чернышова Е.В. Молекулярно-биологические характеристики ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы. / Чернышова Е.В., Абрамов Д.С., Коновалов Д.М., Ларин С.С., Мякова Н.В. // Онкогематология. – 2016. – Т.11. – №4 – С. 25-31. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2016-11-4-25-31>.
6. Шелихова Л.Н. Применение кризотиниба при рефрактерных формах ALK-позитивных лимфом / Шелихова Л.Н., Фоминых В.В., Абрамов Д.С., Мякова Н.В., Масчан М.А., Масчан А.А. // Терапевтический архив. – 2017. – Т.89. – №7 – С. 51-56.
7. Абрамов Д.С. Современные представления об этиологии и патогенезе ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы. / Абрамов Д.С., Федорова А.С., Волчков Е.В., Мякова Н.В., Коновалов Д.М. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2024. – Т.23. – №1 – С. 180-191. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2024-23-1-180-191>.
8. Абрамов Д.С. ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома с поражением придаточных пазух носа: два клинических наблюдения и обзор литературы. / Абрамов Д.С., Федорова А.С., Тузова Е.А., Мякова Н.В., Коновалов Д.М. // Архив патологии. – 2024. – Т.86. – №4 – С. 42-47.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ALK – anaplastic lymphoma kinase

АККЛ – анапластическая крупноклеточная лимфома

ОВ – общая выживаемость

БСВ – бессобытийная выживаемость

HR – отношение рисков (hazard ratio)

CI – доверительный интервал (confidence interval)

МОБ – минимальная остаточная болезнь