

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 01.07.2024  
Принята к печати 31.07.2024



EDN: GFNRFL

**Контактная информация:**

Абрамов Дмитрий Сергеевич,  
врач-патологоанатом  
патологоанатомического отделения  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: abramovd\_s@bk.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-80-90

# Прогностическое значение морфологических типов ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы у детей

Д.С. Абрамов, А.С. Федорова, К.А. Воронин, П.А. Левин, В.В. Фоминых, Е.В. Волчков, Н.В. Мякова, Д.М. Коновалов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Цель исследования: оценить прогностическое значение морфологических типов ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы (ALK+ АККЛ) у детей. Проведен ретроспективный анализ 81 случая педиатрической ALK+ АККЛ, диагностированной в 2011–2022 гг. Все пациенты и/или их законные представители подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, а также на исследование биологического материала. Анализ медицинской информации выполнялся согласно внутренним правилам НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, разработанным и одобренным независимым этическим комитетом организации. Пациенты получали лечение по стандартному протоколу. Оценивались общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость в зависимости от морфологического типа опухоли. Медиана наблюдения составила 55,6 мес. Трехлетняя и 5-летняя ОВ – 81,9% и 79,8% соответственно. Трехлетняя и 5-летняя БСВ – 59,6% и 56,0% соответственно. Не выявлено статистически значимых различий в ОВ и БСВ между общим и редким морфологическими типами. Отмечена тенденция к лучшим показателям выживаемости при лимфогистиоцитарном варианте. Выявлены статистически значимые различия в ОВ ( $p = 0,031$ ) и БСВ ( $p = 0,002$ ) между случаями с наличием и отсутствием мелкоклеточного компонента. Результаты позволяют предположить более агрессивное течение ALK+ АККЛ с мелкоклеточной морфологией у детей. Необходимы валидация на более крупных группах пациентов и дальнейшее изучение биологии различных морфологических типов для разработки стратифицированных подходов к терапии.

**Ключевые слова:** ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома, детская онкогематология, морфологические варианты анапластической крупноклеточной лимфомы, прогностические факторы

Абрамов Д.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 80–90.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-80-90

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 01.07.2024  
Accepted 31.07.2024

## The prognostic value of the morphological types of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma in children

D.S. Abramov, A.S. Fedorova, K.A. Voronin, P.A. Levin, V.V. Fominykh, E.V. Volchokov, N.V. Myakova, D.M. Konovalov

The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

The aim of our study is to evaluate the prognostic value of the morphological types of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma (ALK+ ALCL) in children. We performed a retrospective analysis of data on 81 cases of pediatric ALK+ ALCL which had been diagnosed in 2011–2022. All patients and/or their legal representatives signed voluntary informed consent for participation in the study, as well as for biological material testing. The analysis of medical records was carried out in accordance with the internal rules of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, developed and approved by the Independent Ethics Committee of the Center. The patients received treatment according to the standard protocol. We assessed overall (OS) and event-free (EFS) survival depending on the morphological type of the tumor. The median follow-up was 55.6 months. Three-year and 5-year OS rates were 81.9% and 79.8%, respectively. Three-year and 5-year EFS rates were 59.6% and 56.0%, respectively. There were no statistically significant differences in OS and EFS between the common and non-common morphological types of ALK+ ALCL. Better survival rates were observed in the patients with a lymphohistiocytic variant. We found statistically significant differences in OS ( $p = 0.031$ ) and EFS ( $p = 0.002$ ) between the cases with a small cell component and without it. The results suggest that ALK+ ALCL with small cell morphology has a more aggressive course in children. Validation in larger patient cohorts and further study of the biology of different morphological types are needed to develop stratified treatment approaches.

**Key words:** ALK-positive anaplastic large cell lymphoma, pediatric oncohematology, morphological variants of anaplastic large cell lymphoma, prognostic factors

Abramov D.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 80–90.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-80-90

**А**LK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома (ALK+ АККЛ) впервые была описана Stein и соавт. в 1985 г. [1]. Менее чем за полвека было получено большое количество данных о ее морфологических и иммунофенотипи-

ческих особенностях и молекулярных механизмах развития. Возникновение ALK+ АККЛ связано с транслокациями, вовлекающими ген *ALK*, кодирующий одноименную тирозинкиназу. Описано более 20 генов-партнеров *ALK*, из которых наиболее часто

встречающимся является *NPM1* [2, 3]. В современной классификации Всемирной организации здравоохранения по морфологии ALK+ АККЛ подразделяется на так называемые общий (common) и редкий (non-common) морфологические типы. Редкий морфологический тип, в свою очередь, может быть разделен на лимфогистиоцитарный, мелкоклеточный и некоторые другие варианты. Кроме того, возможен так называемый смешанный вариант с композитной морфологией (рисунки 1) [4]. Морфологическая картина ALK+ АККЛ представлена на рисунке 2.

В течение последних десятилетий было разработано несколько терапевтических протоколов, применяемых у детей с ALK+ АККЛ. Однако на сегодняшний день основные предлагаемые варианты лечения не демонстрируют существенных различий в показателях общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости, которые варьируют в пределах 80–94% и 59–76% соответственно [5]. Разными исследовательскими группами предлагаются различные прогностические факторы для стратификации на группы риска, в том числе и морфологические особенности опухоли [6, 7]. В данной работе мы проанализировали прогностическое значение морфологического типа ALK+ АККЛ у пациентов детского возраста, получавших лечение по стандартному протоколу.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Пациенты

С 2011 по 2022 г. в патологоанатомическом отделении НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были диагностированы 165 случаев ALK+ АККЛ, среди которых 85 пациентов получали терапию по стандартному протоколу (рисунки 3). Пациенты получали лечение как в нашем Центре, так и в других профильных лечебных учреждениях Российской Федерации (в этих случаях гистологический материал направлялся в патологоанатомическое отделение НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на референс-исследование). Все пациенты и/или их законные представители подписывали информиро-

ванное добровольное согласие на участие в исследовании, а также на исследование биологического материала. Анализ медицинской информации выполнялся согласно внутренним правилам НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, разработанным и одобренным независимым этическим комитетом организации.

Для определения распространенности опухолевого процесса использовалось стадирование по системе St Jude/IPNHLSS. Для пациентов, прошедших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, материал для гистологического исследования был получен при выполнении эксцизионной биопсии лимфатических узлов, толстоигольной биопсии (core-биопсии) различных органов и тканей. В случаях пациентов из других лечебно-профилактических учреждений исследование проводилось с использованием предоставленных парафиновых блоков. По морфологическим признакам все опухоли были разделены на относящиеся к общему и редкому типам. Редкий тип ALK+ АККЛ, в свою очередь, был разделен на подтипы с лимфогистиоцитарной, мелкоклеточной и смешанной морфологией. Среди лимфом смешанного типа по 2 наибольшим по распространенности паттернам выделялись следующие группы: сочетающие морфологию общего типа и мелкоклеточного варианта; морфологию общего типа и лимфогистиоцитарного варианта; морфологию мелкоклеточного и лимфогистиоцитарного вариантов.

### Гистологическое исследование

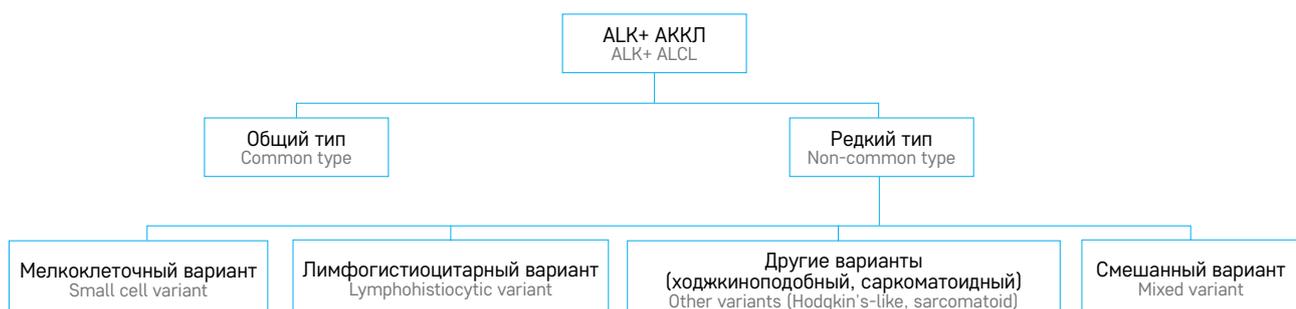
Морфология опухоли оценивалась по материалу, окрашенному гематоксилином и эозином по стандартному протоколу. При иммунофенотипировании определялось наличие экспрессии ALK (клоны ALK01 и D5F3, Ventana), EMA (клон E29, Ventana), CD30 (клон антител Ber-H2, Ventana), CD3 (клон 2G6, Ventana), CD20 (клон L26, Ventana). Положительным результатом считалась ядерная, мембранная или цитоплазматическая экспрессия ALK, мембранная экспрессия CD30, цитоплазматическая, мембранная или точечная (dot-like) экспрессия EMA, мембранная

### Рисунок 1

Морфологическая классификация ALK+ АККЛ

Figure 1

Morphological classification of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma (ALK+ ALCL)

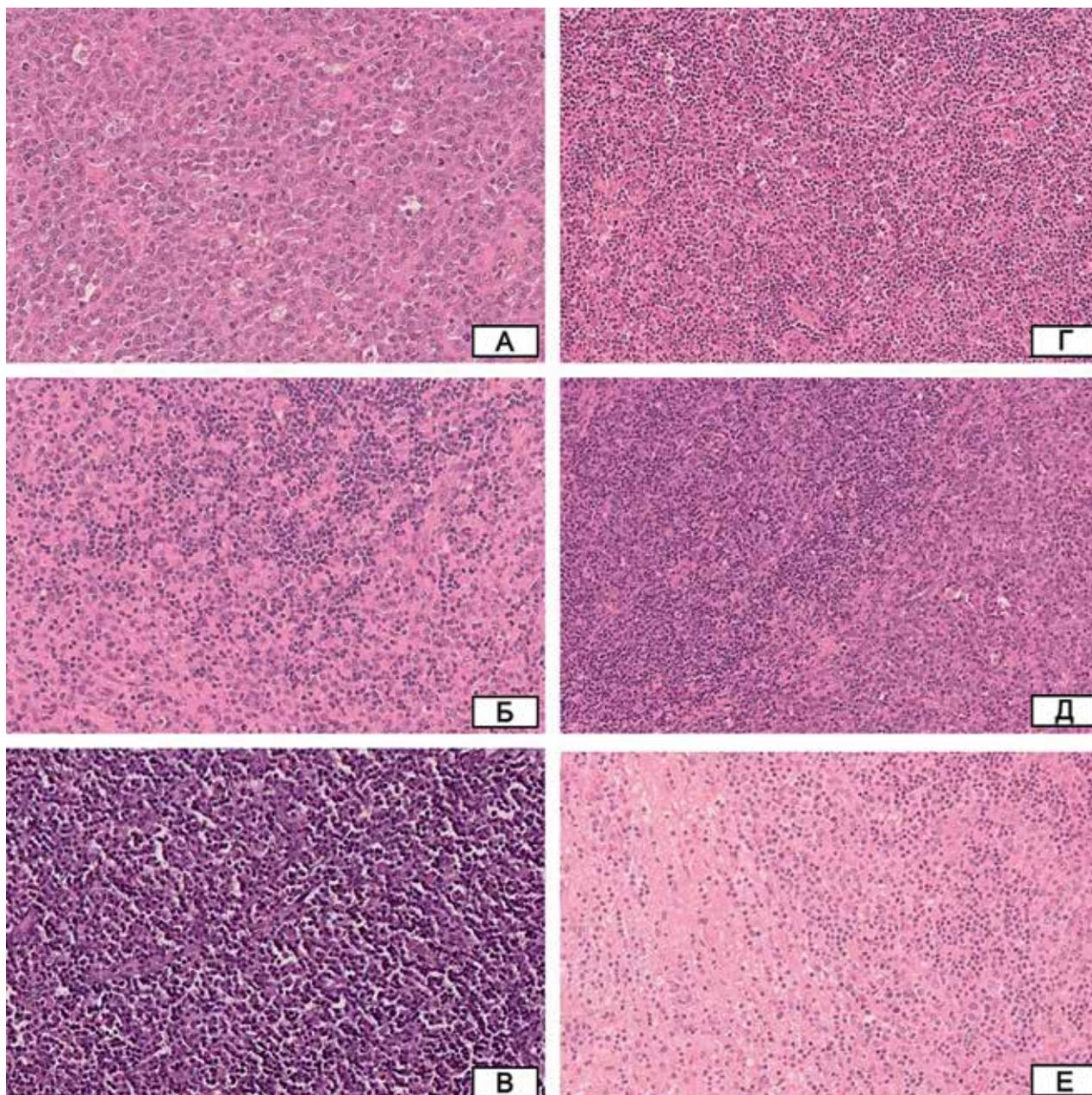


**Рисунок 2****Морфологические различия типов и вариантов АЛК+ АККЛ**

А – общий тип. Характеризуется наличием крупных атипичных клеток с обильной цитоплазмой и плеоморфными или подковообразными ядрами. Часто наблюдаются «клетки-признаки» с эксцентрично расположенными ядрами в форме венка, подковы, почки; Б – лимфогистиоцитарный вариант. Отличается присутствием многочисленных реактивных гистиоцитов среди опухолевых клеток. Опухолевые клетки могут быть менее заметны из-за обильного гистиоцитарного фона; В – мелкоклеточный вариант. Преобладают мелкие и средние клетки с неправильными ядрами. Крупные клетки встречаются реже, что может затруднять диагностику; Г – смешанный вариант (общий тип + мелкоклеточный вариант). Сочетает особенности общего типа и мелкоклеточного варианта. Наблюдаются как крупные атипичные клетки, так и области с преобладанием мелких клеток; Д – смешанный вариант (общий тип + лимфогистиоцитарный вариант). Комбинирует черты общего типа с обильным гистиоцитарным компонентом. Можно увидеть крупные атипичные клетки среди многочисленных реактивных гистиоцитов; Е – смешанный вариант (мелкоклеточный + лимфогистиоцитарный). Сочетает особенности мелкоклеточного варианта с выраженным гистиоцитарным компонентом. Преобладают мелкие опухолевые клетки на фоне обильных реактивных гистиоцитов. Все эти варианты объединяет позитивная экспрессия АЛК (киназа анапластической лимфомы), которая является ключевым диагностическим маркером для АЛК+ АККЛ

**Figure 2****Morphological differences between the types and variants of ALK+ ALCL**

А – common type. It is characterized by the presence of large atypical cells with abundant cytoplasm and pleomorphic or horseshoe-shaped nuclei. "Hallmark" cells with eccentrically located wreath-, horseshoe-, and kidney-shaped nuclei are often observed; Б – lymphohistiocytic variant. It is distinguished by the presence of numerous reactive histiocytes among tumor cells. Tumor cells may be less visible due to the abundance of histiocytes; В – small cell variant. Small and medium-sized cells with irregular nuclei predominate. Large cells are less common, which can make diagnosis difficult; Г – mixed variant (common type + small cell variant). It combines the features of the common type and small cell variant. There are large atypical cells as well as areas with a predominance of small cells; Д – mixed variant (common type + lymphohistiocytic variant). It combines the features of the common type with an abundant histiocytic component. Large atypical cells among numerous reactive histiocytes can be seen; Е – mixed variant (small cell variant + lymphohistiocytic variant). It combines the features of the small cell variant with a marked histiocytic component. Small tumor cells predominate among abundant reactive histiocytes. All these variants share a common feature: a positive expression of ALK (anaplastic lymphoma kinase), which is a key diagnostic marker for ALK+ ALCL



экспрессия CD3, мембранная экспрессия CD20. Отрицательным результатом считались отсутствие иммуногистохимической реакции или атипичная локализация экспрессии маркеров.

### Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics (International Business Machines Corporation, Армонк, США). Определение ОВ и БСВ производилось по методу Каплана–Майера с использованием непараметрического критерия log-rank для оценки достоверности различий. При множественных сравнениях использовалась поправка Холма–Бонферрони. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . В качестве точки отсчета для вычисления ОВ и БСВ использовалась дата постановки диагноза. В качестве события для БСВ выступали рецидив, прогрессия на терапии, смерть вследствие токсичности лечения, для ОВ – случаи смерти от любых причин. Информация о событиях и исходах была доступна для 81 пациента (рисунки 3). Цензурирование выполнялось по дате последнего наблюдения. Оценка выживаемости проводилась по состоянию на 31.12.2023.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

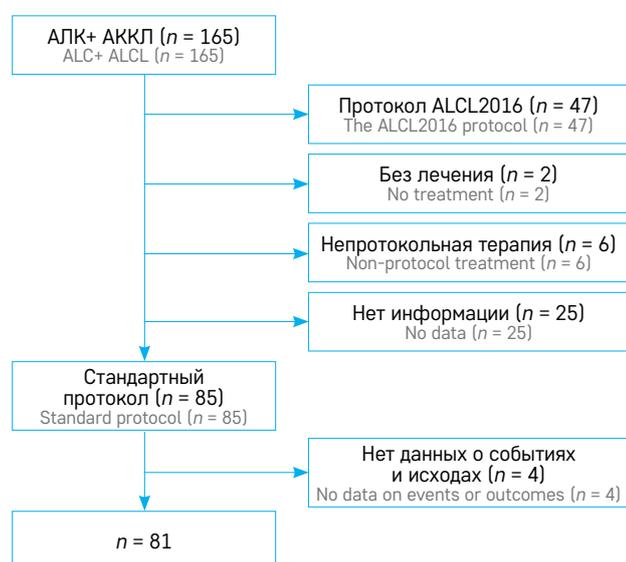
Клинико-демографические данные исследуемой когорты пациентов представлены в таблице 1.

Медиана времени наблюдения составила 55,6 (1,4–220,7) мес. Трехлетняя ОВ –  $81,9 \pm 4,4\%$ , 5-летняя ОВ –  $79,8 \pm 4,7\%$  (рисунки 4).

Среди пациентов с общим морфологическим типом ALK+ АККЛ 3-летняя и 5-летняя ОВ составили

**Рисунок 3**  
Процесс отбора пациентов для исследования

**Figure 3**  
Flowchart of the study patient selection process



$83,9 \pm 5,3\%$ . Среди пациентов с редким морфологическим типом ALK+ АККЛ 3-летняя ОВ составила  $79,0 \pm 7,6\%$ , 5-летняя ОВ –  $72,9 \pm 9,2\%$  (рисунки 5). При этом не было показано статистически значимой разницы в ОВ между данными группами ( $p = 0,478$ ).

Трехлетняя и 5-летняя ОВ пациентов с лимфоги-стиоцитарным вариантом редкого морфологического типа составили 100%. Среди пациентов с мелко-клеточным вариантом ALK+ АККЛ 3-летняя и 5-летняя ОВ составили  $85,7 \pm 13,2\%$ . При смешанном варианте 3-летняя ОВ составила  $61,5 \pm 13,5\%$ , 5-летняя –  $49,2 \pm 15,4\%$  (рисунки 6). Значения  $p$  для попарных сравнений приведены в таблице 2.

Отдельно были рассмотрены варианты смешанной морфологии ALK+ АККЛ: сочетающие общий тип и мелкоклеточный вариант (8 пациентов, 3-летняя и 5-летняя ОВ составили  $62,5 \pm 17,1\%$ ), общий тип и лимфоги-стиоцитарный вариант (2 пациента, 3-летняя и 5-летняя ОВ составили 100%), мелкоклеточный и лимфоги-стиоцитарный варианты (3 пациента, 3-летняя ОВ составила  $33,3 \pm 27,2\%$ , 5-летняя ОВ не достигнута) (рисунки 7). Значения  $p$  для попарных сравнений приведены в таблице 3.

С учетом наблюдаемой тенденции к более благоприятному течению заболевания у пациентов с лимфомами, полностью либо частично представленными лимфоги-стиоцитарным морфологическим компонентом, был проведен дополнительный анализ. Все случаи были разделены на имеющие лимфоги-стиоцитарный компонент и не имеющие его (рисунки 8). Статистически значимых различий в ОВ между случаями с лимфоги-стиоцитарным компонентом и без него получено не было ( $p = 0,775$ ). При этом стоит отметить, что все смертельные исходы в группе пациентов с лимфоги-стиоцитарным компонентом произошли в тех случаях, когда лимфоги-стиоцитарный компонент сочетался с мелкоклеточным. Также все случаи были разделены на имеющие мелкоклеточный компонент и не имеющие его (рисунки 9). Между данными группами были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,031$ ).

За время наблюдения было зарегистрировано 36 событий: 27 рецидивов, 7 случаев первичной рефрактерности к терапии, 2 случая смерти на терапии. Медиана времени до наступления события составила 79,4 мес. Трехлетняя БСВ составила  $59,6 \pm 5,7\%$ , 5-летняя БСВ –  $56,0 \pm 5,8\%$  (рисунки 10).

Среди пациентов с общим морфологическим типом ALK+ АККЛ 3-летняя и 5-летняя БСВ составили  $65,0 \pm 6,9\%$ . Среди пациентов с редким морфологическим типом ALK+ АККЛ 3-летняя БСВ составила  $50,4 \pm 9,5\%$ , 5-летняя БСВ –  $39,7 \pm 10,1\%$ . При этом не было показано статистически значимой разницы в БСВ между данными группами ( $p = 0,141$ ) (рисунки 11).

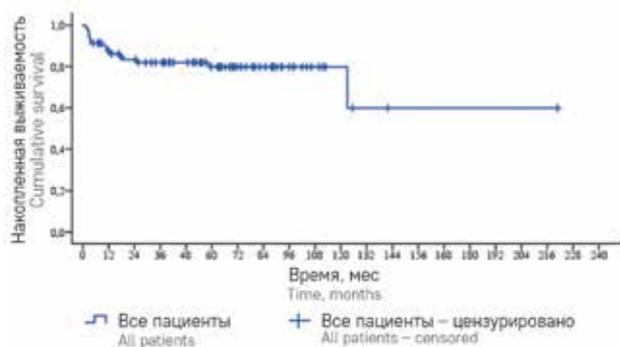
**Таблица 1**  
Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1  
Characteristics of the patients included in the study

Параметр Parameter	Все пациенты (n = 81), n (%) All patients (n = 81), n (%)	Общий тип (n = 52; 64,2%), n (%) Common type (n = 52; 64.2%), n (%)	Редкий тип (n = 29; 35,8%) Non-common type (n = 29; 35.8%)		
			Мелкоклеточный вариант (n = 7; 8,6%), n (%) Small cell variant (n = 7; 8.6%), n (%)	Лимфогистиоцитарный вариант (n = 9; 11,1%), n (%) Lymphohistiocytic variant (n = 9; 11.1%), n (%)	Смешанный вариант (n = 13; 16,1%), n (%) Mixed variant (n = 13; 16.1%), n (%)
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	52 (64,2) 29 (35,8)	31 (59,6) 21 (40,4)	5 (71,4) 2 (28,6)	6 (66,7) 3 (33,3)	10 (76,9) 3 (23,1)
Возраст, медиана, годы Median age, years	11	11	10	12	11
Возрастная группа, n (%): Age group, n (%): младенческий возраст (0–1 год) infancy (0–1 years) дошкольный возраст (1–6 лет) pre-school age (1–6 years) младший школьный возраст (6–12 лет) primary school age (6–12 years) подростковый возраст (12–18 лет) adolescence (12–18 years)	2 (2,5) 12 (14,8) 30 (37,0) 37 (45,7)	1 (1,9) 9 (17,3) 18 (34,6) 24 (46,2)	0 0 4 (57,1) 3 (42,9)	0 0 4 (44,4) 5 (55,6)	1 (7,7) 3 (23,1) 4 (30,8) 5 (38,4)
Стадия, n (%): Stage, n (%): I II III IV	5 (6,2) 14 (17,3) 40 (49,4) 22 (27,1)	3 (5,8) 10 (19,2) 27 (51,9) 12 (23,1)	2 (28,6) 0 4 (57,1) 1 (14,3)	0 1 (11,1) 3 (33,3) 5 (55,6)	0 3 (23,1) 6 (46,1) 4 (30,8)

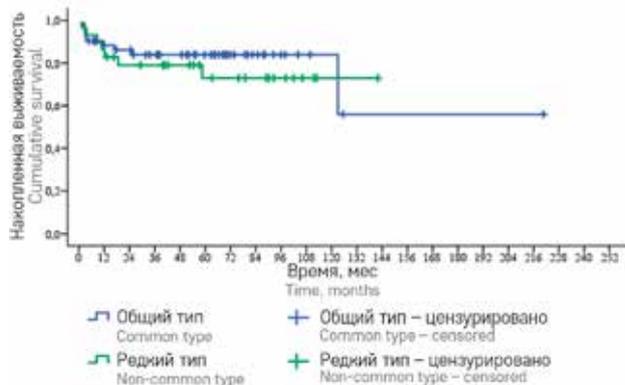
**Рисунок 4**  
ОВ пациентов, получавших лечение по стандартному протоколу

Figure 4  
OS of the patients treated according to the standard protocol



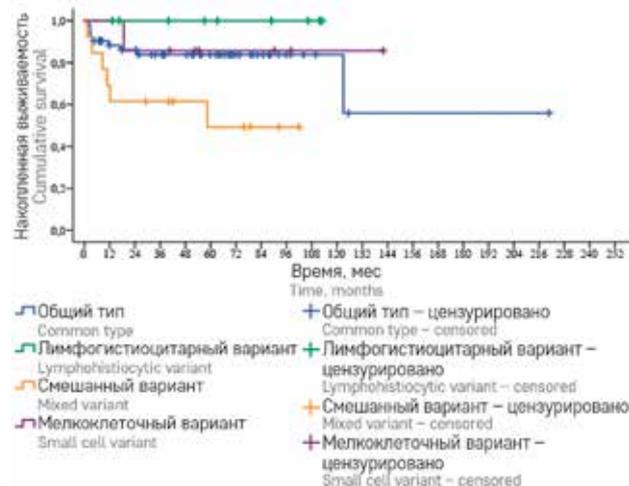
**Рисунок 5**  
ОВ пациентов с ALK+ АККЛ общего и редкого морфологических типов

Figure 5  
OS of the patients with common type and non-common type ALK+ ALCL



**Рисунок 6**  
ОВ пациентов с ALK+ АККЛ общего типа и лимфогистиоцитарного, мелкоклеточного и смешанного вариантов редкого типа

Figure 6  
OS of the patients with ALK+ ALCL of the common type and of the lymphohistiocytic, small cell and mixed variants of the non-common type



Среди пациентов с лимфогистиоцитарным вариантом редкого морфологического типа 3-летняя БСВ составила  $74,1 \pm 16,1\%$ , 5-летняя БСВ –  $55,6 \pm 20,1\%$ . Среди пациентов с мелкоклеточным вариантом ALK+ АККЛ 3-летняя БСВ составила  $42,9 \pm 18,7\%$ , аналогичной была 5-летняя БСВ. При смешанном варианте 3-летняя БСВ составила  $38,5 \pm 13,5\%$ , 5-летняя БСВ –  $25,6 \pm 13,8\%$  (рисунки 12). Значения p для попарных сравнений приведены в таблице 4.

Отдельно были рассмотрены варианты смешанной морфологии ALK+ АККЛ: сочетающие общий тип и мелкоклеточный вариант (3-летняя и 5-летняя БСВ составили  $25,0 \pm 15,3\%$ ), общий тип и лимфогистиоцитарный вариант (3-летняя и 5-летняя БСВ – 100%), а также мелкоклеточный и лимфоги-

стиоцитарный варианты. Среди 3 случаев сочетания мелкоклеточного и лимфогистиоцитарного вариантов было отмечено 3 события: 2 случая первичной рефрактерности к терапии и 1 случай рецидива (рисунки 12). Значения *p* для попарных сравнений приведены в таблице 5.

Таблица 2

Значения *p* для попарных сравнений ОВ между группами пациентов с ALK+ АККЛ общего типа и лимфогистиоцитарного, мелкоклеточного и смешанного вариантов редкого типа (исходные и скорректированные методом Холма–Бонферрони)

Table 2

*p* values for pairwise comparisons of OS between the groups of patients with ALK+ ALCL of the common type and of the lymphohistiocytic, small cell and mixed variants of the non-common type (baseline and adjusted by the Holm–Bonferroni method)

	Мелкоклеточный вариант Small cell variant		Лимфогистиоцитарный вариант Lymphohistiocytic variant		Смешанный вариант Mixed variant	
	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value
Общий тип Common type	0,226	0,678	0,692	0,692	<b>0,020</b>	0,120
Лимфогистиоцитарный вариант Lymphohistiocytic variant			0,317	0,678	<b>0,023</b>	0,120
Мелкоклеточный вариант Small cell variant					0,164	0,656

Примечание. Здесь и в таблицах 3–5: полужирным шрифтом выделены статистически значимые значения.  
Note. Here and in Tables 3–5: statistically significant values are highlighted in bold.

Рисунок 7

ОВ пациентов с ALK+ АККЛ с различными вариантами смешанной морфологии

Figure 7

OS of the patients with ALK+ ALCL of different variants of mixed morphology

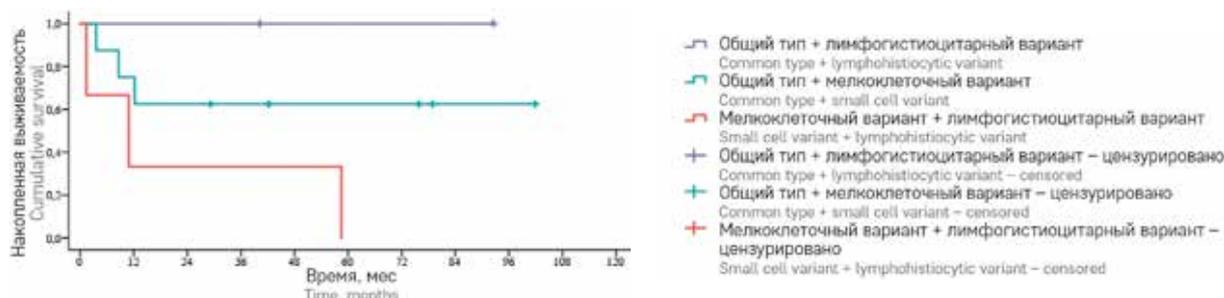


Таблица 3

Значения *p* для попарных сравнений ОВ между группами пациентов с ALK+ АККЛ общего типа, лимфогистиоцитарного и мелкоклеточного вариантов редкого типа, а также различными вариантами смешанной морфологии (исходные и скорректированные методом Холма–Бонферрони)

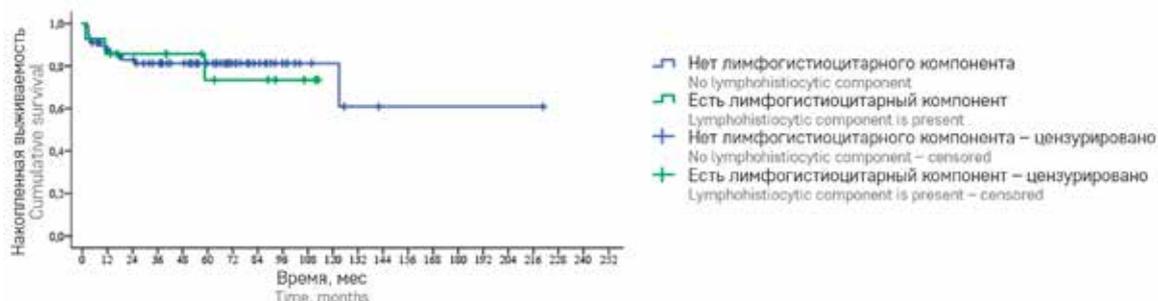
Table 3

*p* values for pairwise comparisons of OS between the groups of patients with ALK+ ALCL of the common type, of the lymphohistiocytic and small cell variants of the non-common type, as well as of different variants of mixed morphology (baseline and adjusted by the Holm–Bonferroni method)

	Лимфогистиоцитарный вариант + общий тип Lymphohistiocytic variant + common type		Мелкоклеточный вариант + общий тип Small cell variant + common type		Лимфогистиоцитарный вариант + мелкоклеточный вариант Lymphohistiocytic variant + small cell variant	
	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value
Общий тип Common type	0,555	1,0	0,166	0,996	< 0,0001	<b>0,0012</b>
Лимфогистиоцитарный вариант Lymphohistiocytic variant	–	1,0	<b>0,048</b>	0,432	< 0,0001	<b>0,0012</b>
Мелкоклеточный вариант Small cell variant	0,593	1,0	0,274	1,0	<b>0,011</b>	0,110
Лимфогистиоцитарный вариант + общий тип Lymphohistiocytic variant + common type			0,351	1,0	0,104	0,808
Мелкоклеточный вариант + общий тип Small cell variant + common type					0,101	0,808

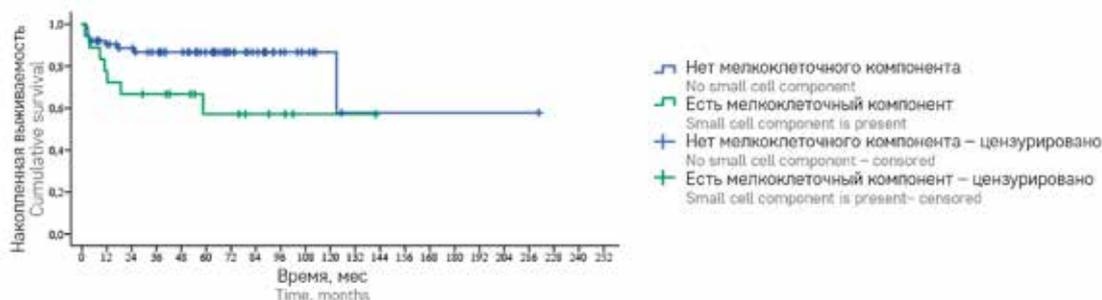
**Рисунок 8**  
ОВ в зависимости от наличия лимфогистиоцитарного компонента

Figure 8  
OS depending on the presence of a lymphohistiocytic component



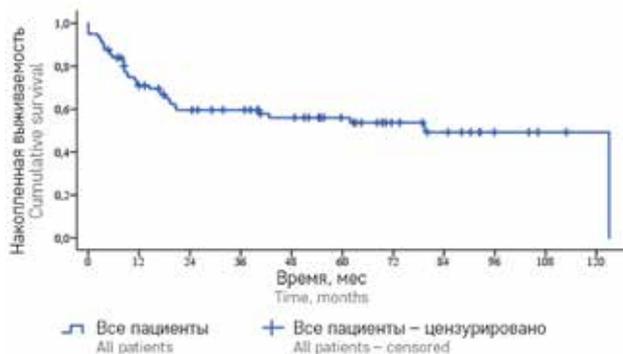
**Рисунок 9**  
ОВ в зависимости от наличия мелкоклеточного компонента

Figure 9  
OS depending on the presence of a small cell component



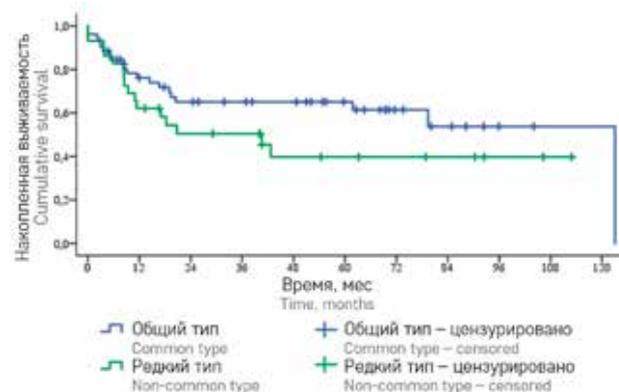
**Рисунок 10**  
БСВ для всех пациентов, получавших лечение по стандартному протоколу

Figure 10  
Event-free survival (EFS) of all patients treated according to the standard protocol



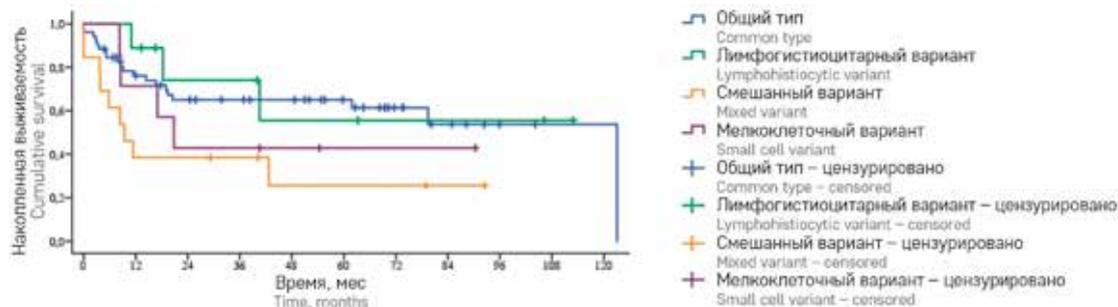
**Рисунок 11**  
БСВ пациентов с ALK+ АКЛП общего и редкого морфологического типов

Figure 11  
EFS of the patients with common type and non-common type ALK+ ALCL



**Рисунок 12**  
БСВ пациентов с ALK+ АКЛП общего типа и лимфогистиоцитарного, мелкоклеточного и смешанного вариантов редкого типа

Figure 12  
EFS of the patients with ALK+ ALCL of the common type and of the lymphohistiocytic, small cell and mixed variants of the non-common type

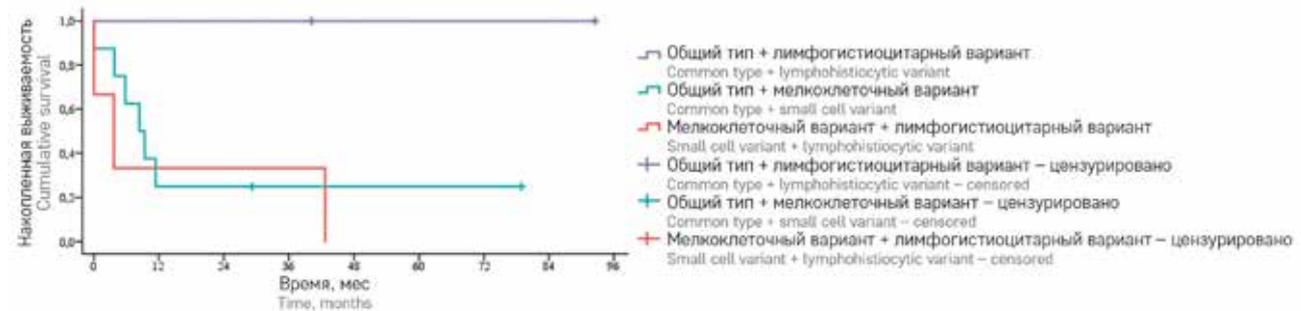


Как и при анализе ОБ, случаи были разделены на имеющие лимфогистиоцитарный компонент и не имеющие его (рисунок 14), а также на имеющие мелкоклеточный компонент и не имеющие его

(рисунок 15). Статистически значимых различий в БСВ между случаями с лимфогистиоцитарным компонентом и без него получено не было ( $p = 0,850$ ). Были выявлены статистически значимые различия между

**Рисунок 13**  
БСВ пациентов с ALK+ АККЛ с различными вариантами смешанной морфологии

Figure 13  
EFS of the patients with ALK+ ALCL of different variants of mixed morphology



**Таблица 4**  
Значения  $p$  для попарных сравнений БСВ между группами пациентов с ALK+ АККЛ общего типа и лимфогистиоцитарного, мелкоклеточного и смешанного вариантов редкого типа (исходные и скорректированные методом Холма–Бонферрони)

Table 4  
 $p$  values for pairwise comparisons of EFS between the groups of patients with ALK+ ALCL of the common type and of the lymphohistiocytic, small cell and mixed variants of the non-common type (baseline and adjusted by the Holm–Bonferroni method)

	Мелкоклеточный вариант Small cell variant		Лимфогистиоцитарный вариант Lymphohistiocytic variant		Смешанный вариант Mixed variant	
	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value
Общий тип Common type	0,743	1,0	0,442	1,0	<b>0,018</b>	0,108
Лимфогистиоцитарный вариант Lymphohistiocytic variant			0,408	1,0	0,068	0,34
Мелкоклеточный вариант Small cell variant					0,393	1,0

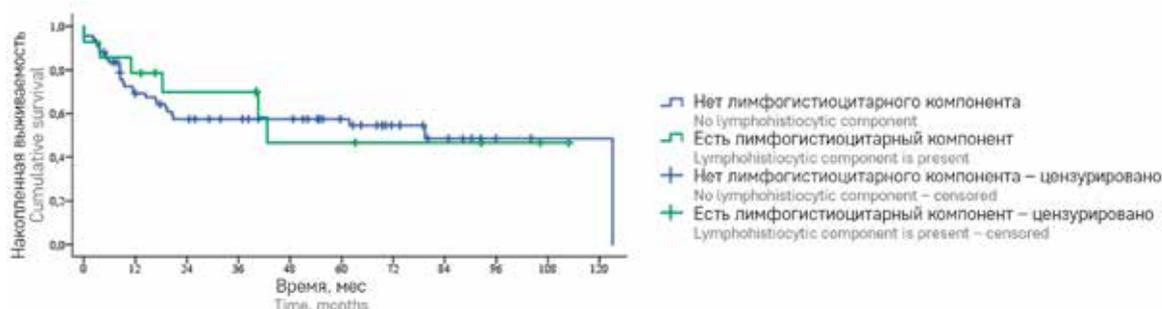
**Таблица 5**  
Значения  $p$  для попарных сравнений БСВ между группами пациентов с ALK+ АККЛ общего типа, лимфогистиоцитарного и мелкоклеточного вариантов редкого типа, а также различными вариантами смешанной морфологии (исходные и скорректированные методом Холма–Бонферрони)

Table 5  
 $p$  values for pairwise comparisons of EFS between the groups of patients with ALK+ ALCL of the common type, of the lymphohistiocytic and small cell variants of the non-common type, as well as of different variants of mixed morphology (baseline and adjusted by the Holm–Bonferroni method)

	Лимфогистиоцитарный вариант + общий тип Lymphohistiocytic variant + common type		Мелкоклеточный вариант + общий тип Small cell variant + common type		Лимфогистиоцитарный вариант + мелкоклеточный вариант Lymphohistiocytic variant + small cell variant	
	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value
Общий тип Common type	0,310	1,0	<b>0,012</b>	0,132	<b>0,005</b>	0,06
Лимфогистиоцитарный вариант Lymphohistiocytic variant	0,370	1,0	<b>0,027</b>	0,27	<b>0,048</b>	0,432
Мелкоклеточный вариант Small cell variant	0,219	1,0	0,245	1,0	0,157	0,942
Лимфогистиоцитарный вариант + общий тип Lymphohistiocytic variant + common type			0,121	0,847	0,104	0,832
Мелкоклеточный вариант + общий тип Small cell variant + common type					0,489	1,0

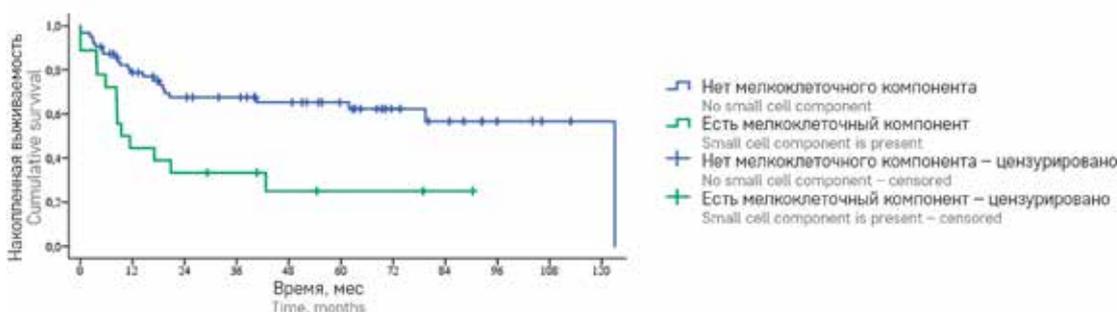
**Рисунок 14**  
БСВ в зависимости от наличия лимфогистиоцитарного компонента

Figure 14  
EFS depending on the presence of a lymphohistiocytic component



**Рисунок 15**  
БСВ в зависимости от наличия мелкоклеточного компонента

Figure 15  
EFS depending on the presence of a lymphohistiocytic component



случаями с мелкоклеточным компонентом и без него ( $p = 0,002$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе нами были оценены результаты лечения пациентов детского возраста с ALK+ АККЛ, получавших терапию по стандартному протоколу. Описанные в данной работе клинико-демографические характеристики исследуемой выборки, а также количественное распределение на морфологические типы не отличались от описанных в мировой литературе [4]. Показатели ОВ и БСВ в данном исследовании оказались сопоставимы с данными как отечественных [8, 9], так и зарубежных авторов [10–13], при этом они были несколько ниже показателей, полученных в оригинальном исследовании ALCL99 [14].

Также был проведен анализ влияния морфологии опухоли на исходы терапии (обобщенные сведения об ОВ и БСВ пациентов с различными вариантами морфологии ALK+ АККЛ приведены в таблице 6). В более ранних исследованиях [6, 7] на крупных когортах пациентов было показано статистически значимое негативное влияние редкого морфологического типа на показатели БСВ. Однако стоит отметить, что в подавляющем большинстве работ

исследователи объединяли случаи с различной морфологией в собирательную категорию «редкий тип» для получения групп, сопоставимых по объему с числом пациентов с ALK+ АККЛ общего типа [6], что могло приводить к игнорированию различий в течении заболевания между случаями с мелкоклеточной, лимфогистиоцитарной и иной морфологией. В настоящей работе мы получили статистически значимые различия в показателях ОВ и БСВ между пациентами, у которых была выявлена лимфома с мелкоклеточным компонентом, и пациентами, в опухолях которых данный компонент отсутствовал, что позволяет сделать предположение о неблагоприятном прогностическом значении мелкоклеточной морфологии при ALK+ АККЛ у детей. Также обращало на себя внимание отсутствие летальных исходов среди пациентов с лимфогистиоцитарным вариантом лимфомы (при этом статистически значимых различий в ОВ выявлено не было). Это можно объяснить особенностями взаимодействия опухолевых клеток с иммунным микроокружением. Так, в работе Ait-Tahar и соавт. более низкая выживаемость пациентов с редким морфологическим типом ALK+ АККЛ связывалась со снижением гуморального иммунного ответа против злокачественных клеток [15], однако анализ современных литературных данных показал, что сравнение иммунного ответа у пациентов с

**Таблица 6**  
Результаты лечения пациентов с различными вариантами морфологии ALK+ АККЛ

**Table 6**  
Treatment results of the patients with different morphological variants of ALK+ ALCL

Параметр Parameter	Число пациен- тов Number of patients	Число смертей Number of deaths	Трехлетняя ОВ, % Three-year OS, %	Пятилетняя ОВ, % Five-year OS, %	Количество событий Number of events	Трехлетняя БСВ, % Three-year EFS, %	Пятилетняя БСВ, % Five-year EFS, %
Все пациенты All patients	81	16	81,9 ± 4,4	79,8 ± 4,7	36	59,6 ± 5,7	56,0 ± 5,8
Общий тип Common type	52	9	83,9 ± 5,3	83,9 ± 5,3	20	65,0 ± 6,9	65,0 ± 6,9
Редкий тип Non-common type	29	7	79,0 ± 7,6	72,9 ± 9,2	16	50,4 ± 9,5	39,7 ± 10,1
Лимфогистиоцитарный вариант Lymphohistiocytic variant	9	0	100	100	3	74,1 ± 16,1	55,6 ± 20,1
Мелкоклеточный вариант Small cell variant	7	1	85,7 ± 13,2	85,7 ± 13,2	4	55,6 ± 20,1	55,6 ± 20,1
Смешанный вариант Mixed variant	13	6	61,5 ± 13,5	49,2 ± 15,4	9	38,5 ± 13,5	25,6 ± 13,8
Лимфогистиоцитарный вариант + общий тип Lymphohistiocytic variant + common type	2	0	100	100	0	100	100
Мелкоклеточный вариант + общий тип Small cell variant + common type	8	3	62,5 ± 17,1	62,5 ± 17,1	6	25,0 ± 15,3	25,0 ± 15,3
Лимфогистиоцитарный вариант + мелкоклеточный вариант Lymphohistiocytic variant + small cell variant	3	3	33,3 ± 27,2	Не достигнуто Not achieved	3	33,3 ± 27,2	Не достиг- нуто Not achieved
С лимфогистиоцитарным ком- понентом With a lymphohistiocytic component	14	3	85,7 ± 9,4	73,5 ± 13,9	6	69,8 ± 12,8	46,6 ± 15,9
Без лимфогистиоцитарного компонента No lymphohistiocytic component	67	13	81,2 ± 4,9	81,2 ± 4,9	30	57,4 ± 6,3	57,4 ± 6,3
С мелкоклеточным компонентом With a small cell component	18	7	66,7 ± 11,1	57,1 ± 13,0	13	33,3 ± 11,1	25,0 ± 11,0
Без мелкоклеточного компонента No small cell component	63	9	86,7 ± 4,4	86,7 ± 4,4	23	67,6 ± 6,2	65,3 ± 6,4

лимфомами лимфогистиоцитарного, мелкоклеточного и иных морфологических вариантов не проводилось.

К ограничениям данного исследования относятся небольшой объем общей выборки и, как следствие, малые размеры подгрупп, что требует осторожности при интерпретации полученных данных, а также может быть причиной отсутствия статистически значимых различий между некоторыми группами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют сделать предположение о более агрессивном течении ALK+ АККЛ с мелкоклеточной морфологией у детей, что требует валидации на более крупных группах пациентов, а

также дальнейшего изучения биологии различных морфологических типов АККЛ для поиска новых терапевтических мишеней и разработки стратифицированных подходов к терапии.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ORCID

**Abramov D.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

**Fedorova A.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

**Volchkov E.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2574-1636>

**Myakova N.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

**Konovalov D.M.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

## Литература / References

- Stein H., Mason D.Y., Gerdes J., O'Connor N., Wainscoat J., Pallesen G., 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* 1985; 66: 848–58. DOI: 10.1182/BLOOD.V66.4.848.848
- Morris S.W., Kirstein M.N., Valentine M.B., Dittmer K.G., Shapiro D.N., Saltman D.L., Look A.T. Fusion of a Kinase Gene, ALK, to a Nucleolar Protein Gene, NPM, in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Science* 1994; 263: 1281–4. DOI: 10.1126/SCIENCE.8122112
- Leventaki V., Bhattacharyya S., Lim M.S. Pathology and genetics of anaplastic large cell lymphoma. *Semin Diagn Pathol* 2019; 37: 57–71. DOI: 10.1053/J.SEMDP.2019.12.002
- Falini B., Lamant L., Campo E., Jaffe E.S., Gascoyne R.D., Stein H., et al. Anaplastic large cell lymphoma, alk positive. In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H. (eds.). *Who Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC: Lyon (France); 2017. Pp. 413–418.
- Tole S., Wheaton L., Alexander S. Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma – A Review. *Oncol Hematol Rev* 2018; 14 (1): 21–7.
- Lamant L., McCarthy K., D'Amore E., Klapper W., Nakagawa A., Fraga M., et al. Prognostic impact of morphologic and phenotypic features of childhood ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma: results of the ALCL99 study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (35): 4669–76. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5411
- Mussolin L., Le Deley M.C., Carraro E., Damm-Welk C., Attarbaschi A., Williams D., et al. Prognostic Factors in Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma: Long Term Results of the International ALCL99 Trial. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 2747. DOI: 10.3390/CANCERS12102747
- Валиев Т.Т., Левашов А.С., Попа А.В., Менткевич Г.Л. Результаты дифференцированной терапии анапластической крупноклеточной лимфомы у детей. *Онкопедиатрия* 2016; 3 (2): 142. [Valiev T.T., Levashov A.S., Popa A.V., Mentkevich G.L. The results of differentiated therapy of anaplastic large cell lymphoma in children. *Oncopediatrics* 2016; 3 (2): 142. (In Russ.)].
- Валиев Т.Т., Морозова О.В., Ковригина А.М., Махонова Л.А., Шолохова Е.Н., Серебрякова И.Н. и др. Диагностика и лечение анапластических крупноклеточных лимфом у детей. *Гематология и трансфузиология* 2012; 57: 3–9. [Valiev T.T., Morozova O.V., Kovrigina A.M., Makhonova L.A., Sholokhova E.N., Serebryakova I.N., et al. Diagnosis and treatment of anaplastic large cell lymphomas in children. *Hematology and transfusiology* 2012; 57: 3–9. (In Russ.)].
- Mussolin L., Damm-Welk C., Pillon M., Zimmermann M., Franceschetto G., Pulford K., et al. Use of minimal disseminated disease and immunity to NPM-ALK antigen to stratify ALK-positive ALCL patients with different prognosis. *Leukemia* 2009; 27: 416–22. DOI: 10.1038/LEU.2012.205
- Pillon M., Aricò M., Mussolin L., Carraro E., Conter V., Sala A., et al. Long-term results of the AIEOP LNH-97 protocol for childhood lymphoblastic lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 1388–94. DOI: 10.1002/PBC.25469
- Lowe E.J., Sposto R., Perkins S.L., Gross T.G., Finlay J., Zwick D., et al. Intensive chemotherapy for systemic anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: final results of Children's Cancer Group Study 5941. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 335–9. doi: 10.1002/PBC.21817
- Seidemann K., Tiemann M., Schrappe M., Yakisan E., Simonsch I., Janka-Schaub G., et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 2001; 97: 3699–706. DOI: 10.1182/blood.v97.12.3699
- Le Deley M.C., Rosolen A., Williams D.M., Horibe K., Wrobel G., Attarbaschi A., et al. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3987–93. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.5999
- Ait-Tahar K., Damm-Welk C., Burkhardt B., Zimmermann M., Klapper W., Reiter A., et al. Correlation of the autoantibody response to the ALK oncoantigen in pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma with tumor dissemination and relapse risk. *Blood* 2010; 115: 3314–9. DOI: 10.1182/blood-2009-11-251892