

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА И РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ СИСТЕМНОЙ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

А.А. Семенова¹, Н.А. Пробатова², Е.Н. Сорокин², О.Л. Тимофеева¹, И.В. Поддубная¹

¹ГОУ ДПО РМАПО Росздрава; ²ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В этом ретроспективном исследовании приведены клинические данные, факторы риска и результаты лечения большой группы больных (n=42) первичной системной анапластической крупноклеточной лимфомой (АККЛ) с Т-/О- фенотипом. В группе больных с неблагоприятным течением (не достигших полной ремиссии — ПР) наблюдалась тенденция к преобладанию признаков, входящих в стандартные (Международный прогностический индекс — МПИ) и дополнительно анализируемые нами факторы неблагоприятного прогноза. Достоверные различия с группой пациентов с благоприятным течением (у которых достигнута ПР) получены только по следующим признакам: экспрессия ALK-белка (обосновывающая дальнейшее деление и изучение однородной группы больных), стадия заболевания, оценка общего состояния пациентов по шкале ECOG, наличие В-симптомов.

По данным литературы, ALK-позитивные АККЛ имеют более благоприятный прогноз по сравнению с ALK-негативными. Представленные в этом сообщении результаты дополнительно подтверждают и расширяют эти наблюдения. Представлены доказательства того, что на основании показателя МПИ и исходной распространенности заболевания можно прогнозировать исход в однородной группе больных, не достигших ПР после проведения 1-й линии терапии. При анализе материала не было установлено каких-либо клинических факторов риска, связанных с исходной локализацией опухолевого процесса, влияющих на отдаленные результаты, но этот вопрос необходимо изучать в дальнейших проспективных исследованиях, учитывая наличие характерных для АККЛ зон локализации.

Ключевые слова: анапластическая крупноклеточная лимфома, факторы неблагоприятного прогноза, отдаленные результаты терапии

PROGNOSTIC FACTORS AND RESULTS OF THERAPY OF PRIMARY SYSTEMIC ANAPLASTIC LARGE-CELL LYMPHOMA

A.A. Semenova¹, N.A. Probatova², E.N. Sorokin², O.L. Timofeeva¹, I.V. Poddubnaya¹

¹Russian Academy for Postgraduate Medical Education, Russian Agency for Health Care;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The retrospective study of clinical data, risk factors, and results of treatment of a large group of patients with primary systemic anaplastic large-cell lymphoma (ALCL) (n = 42) with the T-/O phenotype is presented. Primary systemic ALCL occurred in young persons aged less than 30 years. A group of patients with its poor course (with complete remission (CR) being achieved) showed a trend for the prevalence of the signs that were a part of the standard (International Prognostic Index — IPI) factors and ones of poor prognosis, which were additionally analyzed by the authors. Significant differences in a group of patients with a good prognosis (with CR being achieved) were obtained only in the following indices: ALK protein expression (substantiating the further division and study of a homogenous group of patients), the stage of the disease, evaluation of the patients' general condition by the ECOG scale, and the presence of B-symptoms.

According to the data available in the literature, ALK-positive ALCL has a better prognosis than ALK-negative ALCL. The results given in this communication additionally confirm and extend these observations. There is evidence that, by using the IPI and the baseline prevalence of the disease, one may predict an outcome in the homogenous group of patients without CR being achieved after first-line therapy. Analysis of the findings has established no clinical risk factors associated with the baseline site of a tumor process, which influence long-term results, but this matter should be studied in further prospective investigations, by keeping in mind the location zones characteristic of ALCL.

Key words: anaplastic large-cell lymphoma, poor prognostic factors, long-term results of therapy

Анапластическая с фенотипом Т-/О- крупноклеточная лимфома (АККЛ) является редко встречающимся вариантом лимфопролиферативных заболеваний и составляет около 5% всех случаев неходжкинских лимфом (НХЛ) у взрослых [1]. Морфоиммунологические особенности заболевания позволили в 1985 г. выделить его как отдельную нозологическую единицу [2], под определение которой подпадала категория лимфом, устанавливаемая на основе анапластической характеристики опухолевых клеток и экспрессии ими цитокинового рецептора CD30 [1–4]. Этот антиген был изначально обнаружен в клетках Штернберга — Рид при болезни Ходжкина и назван Ki-1 [2], что дало основание для первичного описания АККЛ в Кильской классификации [3] как

Ki-1-позитивной лимфомы [4]. Фундаментальные исследования и внедрение в клиническую практику иммунофенотипирования дополнили представления о лимфоидных элементах различных этапов и линий дифференцировки. Этот процесс ознаменовался созданием Европейско-Американской классификации лимфоидных опухолей — REAL (1994) [5], которая позднее была положена в основу классификации ВОЗ (WHO), 2001 г. [6] и 2008 г. (в печати). Авторы классификации изменили термин «CD30-позитивная (положительная) анапластическая крупноклеточная лимфома», посчитав это обозначение недостаточно точным и опираясь на полученные данные о наличии экспрессии CD30 в некоторых других неоплазиях (лимфоме Ходжкина — ЛХ), диффузной В-крупно-

клеточной лимфоме — ДККЛ)), а также негемопозитических опухолях (эмбриональном раке, семиноме и мезенхимальных опухолях) [4, 7]. В связи с этим в последних классификациях стали использовать термин «анапластическая крупноклеточная лимфома» [1, 8].

В конце 1980-х годов в клетках АККЛ была выявлена цитогенетическая аномалия t(2;5)(p23;q35) с вовлечением генов *NPM* и *ALK*, до этого замеченная в случаях «злокачественного гистиоцитоза», которые в дальнейшем были реклассифицированы как АККЛ [9, 10]. Впоследствии было разработано несколько методов распознавания этого генетического поражения: полимеразная цепная реакция, флюоресценция *in situ*, гибридизация (FISH) и иммуногистохимия со специальными антителами, направленными против продуктов t(2;5). Гибридный ген *NPM-ALK* кодирует химерный белок, который состоит из N-концевой части молекулы *NPM* (аминокислоты 1-117), связанной со всем цитоплазматическим доменом нейроспецифичного рецептора тирозинкиназы *ALK*. Считается, что механизм действия гибридного белка *NPM-ALK* в лимфогенезе реализуется с помощью aberrантного фосфорилирования внутриклеточных субстратов. В последние годы возрос интерес к выявлению специфических молекулярных признаков, которые могут помочь в определении прогноза у больных агрессивными лимфомами.

Пик заболеваемости АККЛ приходится на молодой возраст: приблизительно 40% случаев диагностируется у больных до 16 лет [3]. Отмечено преобладание заболеваемости у мужчин: соотношение мужчин и женщин (М/Ж) равно 3:1, а во втором-третьем десятилетии жизни оно составляет 6,5:1 [4].

Клинически АККЛ представляет собой гетерогенную группу, включающую первичную (системную и кожную) и вторичную формы (результат трансформации других лимфопролифераций) [11]. Первичная АККЛ делится на два различных варианта — кожный и системный [7]. Системная АККЛ является агрессивной формой болезни. Большинство пациентов на момент диагностики имеют распространенность процесса, соответствующую III или IV стадии, и наличие симптомов интоксикации [12]. Общее состояние больных в дебюте болезни в большинстве случаев средней тяжести по шкале Карновского, более чем у половины пациентов повышен уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Заболевание начинается с появления экстранодальных поражений в 40–60% случаев, хотя иногда может проявляться только увеличением лимфатических узлов (ЛУ). У 40% пациентов отмечается вовлечение двух или более экстранодальных зон, преимущественно кожи (21%), костей и мягких тканей (17%). Вероятность развития опухоли в легких и печени составляет 10%. Такая же частота характерна для поражения костного мозга [4]. Использование метода иммуногистохимии позволило повысить точность определения до 30% [4]. Поражения желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы редки. В ряде публикаций высказано мнение о наличии клинически неблагоприятных прогностических факторов при АККЛ, к которым относятся: вовлечение медиастинальных ЛУ и легких, печени и селезенки, поражение кожи [11].

Известно, что одним из важнейших факторов прогноза системной АККЛ является наличие или отсутствие *ALK*-белка в опухолевых клетках. В одном из исследова-

ний, включающем 57 пациентов, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) *ALK*-позитивных пациентов составила 93% по сравнению с 37% в группе *ALK*-негативных [13]. Нормальный уровень ЛДГ и низкий показатель Международного прогностического индекса (МПИ) также служат независимыми факторами более благоприятного прогноза, хотя значение МПИ в прогнозе исхода АККЛ является предметом спора. Важность показателя МПИ продемонстрировали итальянские ученые в своей работе, где 5-летняя ОВ *ALK*-позитивных больных с низким или низким/промежуточным уровнем МПИ составила 94%, будучи в 2 раза выше 5-летней ОВ *ALK*-позитивных пациентов с высоким и высоким/промежуточным риском согласно МПИ [13]. В большинстве работ МПИ и наличие экспрессии *ALK*-белка в опухолевых клетках остаются наиболее важными и доступными прогностическими факторами при АККЛ.

Стандарта лечения АККЛ не существует. Исследования эффективности терапии носят в основном ретроспективный характер и обобщают разнообразие многих режимов, анализ которых осложняется включением в анализируемый материал больных, отнесенных к АККЛ ошибочно. Основой большинства протоколов лечения являются алкилирующие агенты, антрациклины, винкаалкалоиды и кортикостероиды [14]. Из-за разнородности сообщений в литературе и недостатка систематизированных исследований стандарт лечения сведен к применению схемы СНОР. Выбор СНОР в значительной степени экстраполирован на основании данных по эффективности лечения ДККЛ.

Цель настоящего исследования — определение прогностической роли анализируемых факторов и их корреляции с результатами терапии первичной системной АККЛ.

Материалы и методы

В исследование включены 42 пациента с первичной системной АККЛ (23 больных — *ALK*-позитивные и 19 — *ALK*-негативные), получавших лечение в период с 1997 по 2007 г. Исследование является ретроспективным и нерандомизированным. Вариант лимфомы устанавливали в соответствии с классификацией ВОЗ (2001) на основании гистологического, гистохимического и иммуноморфологического исследований биоптатов опухолевых тканей.

Всем больным проводилось общеклиническое и лабораторное обследование. Определение общего состояния по шкале ECOG осуществлялось в каждом конкретном случае и имело следующую градацию:

- 0 баллов — нормальная активность;
- 1 балл больной способен к нормальной деятельности, хотя имеются незначительные симптомы или признаки заболевания;
- 2 балла — больше 50% дневного времени больной проводит не в постели, но иногда ему необходимо принять горизонтальное положение;
- 3 балла — больной нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени;
- 4 балла — больной не способен обслуживать себя, прикован к постели.

Симптомами интоксикации являлись рецидивирующая лихорадка (температура тела > 38,3°C), профузная ночная потливость и/или потеря > 10% массы тела в течение 6 мес. Клиническая стадия заболевания устанавлива-

лась согласно критериям классификации Энн-Арбор (1971). После всестороннего обследования каждый пациент был отнесен к соответствующей прогностической группе согласно МПИ. В настоящее время отсутствует международная система прогнозирования для АККЛ. В связи с этим для исходной прогностической характеристики больных мы использовали МПИ, который включает 5 факторов: возраст старше 60 лет, уровень ЛДГ сыворотки крови выше нормы, показатель общего состояния по 5-ступенчатой шкале ECOG, соответствующий 2–4-й ступени, III–IV стадия заболевания по классификации Энн-Арбор и наличие более одного экстранодального очага поражения. На основании присутствия одновременно того или иного числа неблагоприятных факторов пациенты попадают в одну из 4 групп риска (степени) неудач лечения и раннего прогрессирования болезни:

- низкая (0–1 балл);
- низкая/промежуточная (2 балла);
- промежуточная/высокая (3 балла);
- высокая (4–5 баллов).

С учетом данных общеклинического и морфоиммунологического обследования всем больным проводилась специфическая противоопухолевая терапия. Пациенты получали общепринятую унифицированную стандартную лекарственную терапию: в большинстве случаев (>80%) антрациклинсодержащую схему СНОР-21. Анализ проведен в 2 сопоставимых по эффекту терапии 1-й линии группах больных: 1-я группа благоприятного течения (с достигнутой полной ремиссией — ПР) и 2-я группа неблагоприятного течения (у которых ПР не достигнута). Результат проведенного лечения оценивался после завершения терапии и повторного обследования больного в соответствии с критериями, принятыми Международной рабочей группой (1999):

- ПР — отсутствие проявлений болезни (клинически и по данным обследования) и обусловленных ею симптомов, нормализация ЛДГ, полная регрессия опухолевых образований, отсутствие изменений в костном мозге;
- ПР/недоказанная — отсутствие признаков болезни (клинически и по данным объективного метода обследования); наличие резидуальных ЛУ размером 1,5 см в максимальном диаметре как результат регрессии более чем на 75%; сокращение конгломератов ЛУ более чем на 75%; изменения

в костном мозге, интерпретированные как «неопределенные»;

- частичная ремиссия (ЧР) — уменьшение всех опухолевых образований более чем на 50% при отсутствии появления новых;
- стабилизация — уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% размеров опухолевых образований;
- прогрессирование — проявление новых очагов поражения и/или увеличение первичного опухолевого поражения более чем на 25%.

Отдаленные результаты терапии оценивались по следующим показателям согласно критериям NCI:

- ОВ рассчитывалась от момента постановки диагноза до смерти от любой причины или даты последней явки больного;
- безрецидивная выживаемость (БРВ) рассчитывалась от даты констатации ПР до даты выявления рецидива или последней явки больного;
- бессобытийная выживаемость (БСВ) рассчитывалась от даты начала лечения до развития «отрицательного события» (отсутствие ПР после всей программы лечения, стабилизации, прогрессирования, осложнений лечения, вызвавших его прекращение, рецидива, смерти от любой причины, развитие второй опухоли и других осложнений, снижающих качество или угрожающих жизни больного) или даты последней явки больного.

Статистический анализ данных проведен с использованием универсального пакета SPSS 11,5 для WINDOWS. Расчет выживаемости производился по состоянию на 1 августа 2007 г. Определение медианы выживаемости и построение кривых выживаемости осуществлено по методу Каплана — Майера. Однофакторный анализ выживаемости выполнен с применением log-rank-теста. Сравнительный анализ непараметрических данных проводился при помощи построения таблиц сопряженности признаков с использованием точного критерия Фишера.

Результаты

Средний возраст больных составил 35,3 года (от 16 до 79 лет). Медиана возраста — 34 года. Соотношение М/Ж было равным 1,1:1. Медиана наблюдения составила 53 (от 1 до 113) мес. Все пациенты получили стандартные режимы химиотерапии, 10 (24%) больных — в комбинации с лучевым воздействием (табл. 1).

Нами оценена эффективность терапии 1-й линии. Оказалось, что общий эффект составил 54,5%: ПР была достигнута у 17 (40,5%) пациентов, ЧР — у 6 (14%). Прогрессирование отмечено у 18 (43%) человек. Смерть от сопутствующей патологии (инфаркт миокарда) констатирована у 1 (2,5%) больного. Поскольку целью нашего исследования была оценка результатов проведенной терапии и выявление прогностических факторов, влияющих на них, мы подробно рассмотрели 2 группы больных в зависимости от эффекта терапии 1-й линии: достижение ПР (благоприятное течение) и отсутствие ПР (неблагоприятное течение).

Таблица 1. Виды специфической терапии

Вид терапии	Число пациентов (%)
ХТ	32 (76)
СНОР-21	26 (82)
СНОРVM26	1 (3)
СОР	1 (3)
CVPP	2 (6)
BEACOPP	1 (3)
BFM-90	1 (3)
Химиолучевое лечение	10 (24)

ПР была достигнута у 17 (40%) больных. Соотношение М/Ж в этой группе составило 1:1. Средний возраст пациентов был равен 34 годам (от 16 до 79 лет), медиана возраста составила 29 лет. В исследование включен только 1 больной старше 60 (79) лет. У 11 (65%) пациентов этой группы на момент диагностики были I и II стадии лимфомы, IV стадия констатирована у 6 (35%) человек.

У 10 (59%) больных локализация процесса носила характер изолированной лимфаденопатии. Наиболее часто в процесс были вовлечены ЛУ ниже диафрагмы — 6 случаев (из них в 1 случае — забрюшинные ЛУ), в 4 наблюдениях отмечено поражение периферических ЛУ выше диафрагмы. Изолированные экстранодальные поражения были нехарактерны только у 1 (6%) пациента выявлено вовлечение мягких тканей передней грудной стенки с участками изъязвлений на коже. Генерализованные поражения, включая лимфаденопатию и экстранодальные зоны вовлечения, диагностированы только у 6 (35%) человек. Чаще других поражались мягкие ткани, кости и кожа (по 2 случая). Характерно, что в половине случаев в этой группе больных наблюдался 1 экстранодальный очаг поражения (у 2 пациентов — вовлечение костной ткани, у 1 — щитовидной железы) в сочетании с лимфаденопатией. Наличие более одного экстранодального очага поражения зафиксировано у 3 (18%) пациентов. Большая опухолевая масса, превышающая 10 см, выявлена у 2 (12%) пациентов с поражением мягких тканей передней грудной стенки. Ни у одного из обследованных больных исходно не было вовлечения костного мозга.

При поступлении в клинику абсолютное большинство больных ($n=15$, 88%) находились в относительно удовлетворительном состоянии (ECOG 0—1). Уровень ЛДГ сыворотки крови выше нормы, а также симптомы интоксикации сопровождали течение болезни меньше чем в половине случаев по 7 (41%) пациентов. Снижение белка и альбумина ниже нормы зафиксировано у 1 больного. Учитывая все признаки, входящие в МПИ, подавляющая часть больных (82%) были отнесены в группу низкого и низкого/промежуточного риска раннего прогрессирования. Положительная ALK-реакция в опухолевых клетках была отмечена у большинства пациентов — 12 (70,5%) наблюдений.

В качестве терапии 1-й линии все больные получили специфическое лекарственное лечение: 10 (58%) пациентам была проведена только ХТ различными режимами 1-й линии (9 больных получали СНОР-21, 1 СОР). ХТ (6 больных — СНОР-21, 1 — СВРР) в комбинации с лучевым воздействием получили 7 (42%) человек.

Рецидивы заболевания развились у 3 (18%) пациентов с изначально IV стадией болезни; 2 из них изначально имели неблагоприятный прогноз по МПИ. Изолированные рецидивы в виде поражения периферических ЛУ выявлены у 2 пациентов (на 4-м и 30-м месяце наблюдения соответственно). Генерализованный рецидив возник в первичных зонах поражения через 20 мес у больного с исходно генерализованным процессом.

Таким образом, следует отметить, что после проведения терапии 1-й линии у 14 (82%) больных сохраняется ПР. Медиана наблюдения — 47 (от 12 до 113) мес. 1-летняя БРВ составила 94%, 2-летняя — 87%, а к 30 мес она была равной 77%; в дальнейшем кривая БРВ достигла плато и сохранялась на показателях 77% до конца срока наблюдения.

Группа больных неблагоприятного течения, не достигших ПР после проведения 1-й линии терапии, включала 25 человек. Медиана наблюдения равна 32 (от 1 до 92) мес. Соотношение М/Ж 1,1:1. Средний возраст больных — 33 года (от 16 до 72 лет), медиана возраста — 35 лет. Подавляющее большинство пациентов ($n=22$) на момент постановки диагноза были моложе 60 лет, 3 (12%) человека старше 60 (68, 69 и 72) лет.

В отличие от больных группы благоприятного течения случаи неблагоприятного течения характеризовались более высокой частотой встречаемости распространенных стадии болезни: III—IV стадии диагностированы у 18 (72%) пациентов: III — у 2 (8%) больных, IV — у 16 (64%), в то время как I стадия заболевания установлена только у 1 (4%) пациента, II — у 6 (24%) больных. Восемь (32%) человек имели исходную локализацию процесса в виде изолированной лимфаденопатии, что в 2 раза реже, чем в группе благоприятного течения. Наиболее часто — в 6 случаях — в процесс были вовлечены ЛУ выше диафрагмы, в 2 из них — в сочетании с массивным поражением медиастинальных ЛУ, генерализованная лимфаденопатия встретилась у 2 больных. Изолированные экстранодальные поражения выявлены у 3 (12%) пациентов, с одномоментным вовлечением мягких тканей и печени — у 1 больного, мягких тканей и костей — в 1 случае, мягких тканей, костей и костного мозга — у 1 пациента.

Характерной особенностью клинического течения болезни у этой категории больных было одномоментное вовлечение более одной зоны экстранодального поражения: 2 зон у 6 (24%) человек, 3 зон — у 3 (12%), у 1 (4%) пациента зафиксировано 5 экстранодальных очагов. Наиболее часто были поражены: мягкие ткани — 10 (40%) случаев, легочная и костная ткань — по 6 (24%) случаев, печень — 4 (16%), пищевод, селезенка, желудок — по 1 случаю. Среди мягких тканей часто встречающимися участками поражения были поясничная мышца и передняя грудная стенка, а при костной локализации поражение затрагивало преимущественно поясничный и крестцовый отделы позвоночника. Поражение костного мозга диагностировано у 3 (12%) пациентов. Симптомы интоксикации сопровождали течение болезни в 2 раза чаще в отличие от 1-й группы — 18 (72%) пациентов. Более чем у половины пациентов ($n=14$, 56%) общее состояние оценивалось 2—4 баллами по шкале ECOG. Повышение уровня ЛДГ констатировано у подавляющего большинства больных ($n=17$, 68%). Положительная экспрессия ALK-белка отмечена у 10 (40%) пациентов. Нехарактерным было наличие большой опухолевой массы (> 10 см), которая была выявлена только у 5 (20%) человек. При анализе полученных данных 12 (48%) больных были отнесены в группу высокого и высокого/промежуточного риска МПИ.

В качестве терапии 1-й линии все пациенты ($n=25$) получили специфическое лекарственное лечение, не отличающееся от такового в 1-й группе. Комбинированная химиолучевая терапия (в 2 случаях — с антрациклинсо-держажими режимами — программой СНОРVМ26 и СНОР-21, в 1 — с ВЕАСОРР) проведена 3 (12%) пациентам. Только ХТ различными режимами получили 22 (88%) человека: 18 — СНОР-21/ СНОРVМ26, 3 — ВЕАСОРР/СВРР, 1 — протокол ВФМ-90). Лечение оказалось неэффективным у 19 (76%) пациентов, у 18 из которых в процессе терапии отмечено прогрессирование процесса (табл. 2).

Таблица 2. Эффективность терапии 1-й линии

Результаты терапии	ПР	ЧР	Прогрессирование	Смертельный исход	Всего ...
Общие данные	17 (40,5)	6 (14)	18 (43)	1 (2,5)	42 (100)
Группа благоприятного течения	17	0	0	0	17 (40,5)
Группа неблагоприятного течения	0	6	17	1 (от сопутствующей патологии)	25 (59,5)

Примечание. Здесь и в табл. 3 представлено число больных (в скобках — процент).

Таблица 3. Характеристика пациентов в анализируемых группах

Показатель	Группа благоприятного течения	Группа неблагоприятного течения	Критерий Фишера (p)
Общее число больных	17 (100)	25 (100)	
Соотношение М/Ж	8/9	12/13	1
Средний возраст, годы			
< 60 лет	16 (94)	22 (88)	
> 60 лет	1 (6)	3 (12)	1
Экспрессия ALK			
— позитивная	13 (76)	10 (40)	
— негативная	4 (24)	15 (60)	0,000
Локализация поражения на момент постановки диагноза			
— изолированная лимфаденопатия	10 (59)	8 (32)	0,1
— изолированные экстранодальные поражения	1 (6)	3 (12)	0,6
— генерализованное поражение	6 (35)	14 (56)	0,2
Характерные экстранодальные зоны поражений:			
— мягкие ткани	2 (12)	10 (40)	0,1
— кости	2 (12)	6 (24)	0,6
— легочная ткань	2 (12)	6 (24)	0,6
Вовлечение > 1 экстранодальной зоны	2 (12)	10 (40)	0,08
Вовлечение костного мозга	0 (0)	3 (12)	1
Стадия			
I	7 (41)	1 (4)	
II	4 (24)	6 (24)	0,02
III	0	2 (8)	
IV	6 (35) 35	16 (64) 72	
Статус по шкале ECOG, баллы			
0—1	15 (88)	11 (44)	
2—4	2 (22)	14 (56)	0,004
Уровень ЛДГ:			
— норма	10 (59)	8 (32)	
— выше нормы	7 (41)	17 (68)	0,1
МПИ			
— низкий и низкий/промежуточный	14 (82)	13 (52)	
— промежуточный/высокий и высокий	3 (18)	12 (48)	0,05
Наличие большой массы опухоли (bulky)	2 (12)	5 (20)	0,6
Присутствие симптомов интоксикации	6 (35)	18 (72)	0,02
Уровень гемоглобина:			
— норма	12 (71)	13 (52)	
— ниже нормы	5 (29)	12 (48)	
Уровень общего белка:			
— норма	16 (94)	19 (76)	
— ниже нормы	1 (6)	6 (24)	0,06
Уровень альбумина:			
— норма	16 (94)	17 (68)	
— ниже нормы	1 (6)	8 (32)	0,06

Таблица 4. Показатели ОВ в двух анализируемых группах

Выживаемость больных	ОВ			
	1-летняя (n=25)	2-летняя (n=15)	4-летняя (n=9)	5-летняя (n=6)
Достигшие ПР	100	100	100	100
Не достигшие ПР	60	49	35	17

Сравнительный анализ непараметрических данных (анализируемых признаков) с использованием точного критерия Фишера показал, что в группе больных, не достигших ПР, имеется тенденция к преобладанию неблагоприятных прогностических признаков. Однако достоверные различия в 2 группах получены только по следующим показателям: экспрессия ALK, распространенность (стадия) заболевания, общее состояние по шкале ECOG, наличие симптомов интоксикации (табл. 3).

Отдаленные результаты наглядно демонстрируют плохой прогноз у неэффективно леченных больных: 5-летняя ОВ при достижении ПР после проведения 1-й линии терапии — 100% (медиана выживаемости не достигнута), в то время как при неэффективной терапии она составила 17%: медиана выживаемости — 8 мес, расчет выполнен только больным со сроком наблюдения более 60 мес — 6 человек (табл. 4).

Сравнительный анализ стандартных и дополнительных факторов риска в обеих группах позволил установить следующее (табл. 5).

1. Ни один из анализируемых прогностических факторов не влиял на результаты ОВ в группе больных благоприятного течения. Только достижение ПР в результате терапии 1-й линии является единственным значимым прогностическим фактором, влияющим на выживаемость пациентов данной группы.

2. В группе больных, не достигших ПР, достоверно влияли на отдаленные результаты: МПИ, наличие экспрессии ALK-белка опухолевыми клетками, стадия заболевания.

- МПИ позволял прогнозировать отдаленные результаты только в группе пациентов, не достигших ПР: 5-летняя ОВ больных с низким и низким/промежуточным риском составила 44% по сравнению с 0% при высоком и высоком/промежуточном риске ($p=0,01$).
- Наличие экспрессии ALK-белка достоверно улучшало прогноз в группе пациентов, не достигших ПР: 5-летняя ОВ больных в группе с экспрессией ALK-белка составила 50% по сравнению с 14% при ее отсутствии ($p=0,04$).
- Стадия заболевания в дебюте болезни прогнозировала выживаемость в группе больных неблагоприятного течения: так, при I стадии 5-летняя ОВ составила 100%, при II — 66%, при III — 0%, при IV — 18% ($p=0,04$).

Остальные факторы прогноза (состояние по ECOG, наличие симптомов интоксикации), по данным критерия Фишера достоверно отличающие 2 группы больных, не влияли на отдаленные результаты. Высокая частота поражения мягких тканей, костей и легочной ткани сначала расценивалась как характерный признак системной АККЛ и связывалась с риском неэффективности лечения. Нами не было установлено, что локализация опухоли является фактором риска.

Заключение

В этом ретроспективном исследовании мы приводим анализ клинических данных, факторов риска и исходов лечения большой серии наблюдений ($n=42$) первичной системной АККЛ с Т-/О- фенотипом. На основании оценки эффективности терапии 1-й линии больные были разделены на 2 группы: достигшие ПР (благоприятное течение) и не достигшие ПР (неблагоприятное течение). Это деление дало нам возможность проанализировать исходные клинические характеристики и факторы прогноза отдельно в 2 группах и доказать неоспоримость факта достижения ПР как основного показателя дальнейшего благоприятного прогноза.

В группе больных с неблагоприятным течением (не достигших ПР) опухоль характеризовалась тенденцией к преобладанию признаков, входящих в стандартные (МПИ) и дополнительно анализируемые нами факторы неблагоприятного прогноза. Достоверные различия с группой пациентов с благоприятным течением (достигших ПР) получены только по следующим признакам: экспрессия ALK-белка (обосновывающая дальнейшее деление и изучение однородной группы больных), стадия заболевания, оценка общего состояния пациентов по шкале ECOG, наличие В-симптомов.

По данным мировой литературы, первичная системная АККЛ часто имела агрессивное клиническое течение. В этих исследованиях не было сведений об

Таблица 5. Факторы, достоверно влияющие на уровень 5-летней ОВ (%) в группе больных с неблагоприятным течением

Анализируемый фактор	ОВ	p
МПИ		
Низкий и низкий/промежуточный	44	0,01
Промежуточный/высокий и высокий	0	
ALK-принадлежность		
Положительная	50	0,04
Отрицательная	14	
Стадия заболевания		
I	100	0,04
II	66	
III	0	
IV	18	

экспрессии ALK-белка. Оказалось, что ALK-позитивные АККЛ имеют более благоприятный прогноз по сравнению с ALK-негативными. Представленные результаты дополнительно подтверждают и расширяют эти наблюдения. Более того, предоставлены доказательства того, что на основании показателя МПИ и исходной распространенности заболевания можно прогнозировать исход заболевания в однородной группе

больных, не достигших ПР после проведения 1-й линии терапии.

При анализе материала не было установлено каких-либо клинических факторов риска, связанных с исходной локализацией опухолевого процесса, влияющих на отдаленные результаты, но этот вопрос необходимо изучать в дальнейших проспективных исследованиях, учитывая наличие характерных для АККЛ зон локализации.

Л и т е р а т у р а

1. Kadin M.E., Morris S.W. The t(2;5) in human lymphomas. *Leuk Lymphoma* 1998;29(34):249—56.
2. Stein H., Mason D.Y., Gerdes J. 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(4):848—58.
3. Sandlund J.T., Pui C.H., Santana V.M. et al. Clinical features and treatment outcome for children with CD30+ large-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1994;12(5):895—8.
4. Falini B., Pileri S., Zinzani P.L. et al. ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome. *Blood* 1999;93(8):2697—706.
5. Noorali S., Pervez S., Yaqoob N. et al. Prevalence and characterization of anaplastic large cell lymphoma and its association with Epstein—Barr virus in Pakistani patients. *Pathol Res Pract* 2004;200(10):669—79.
6. Costes-Martineau V., Delfour C., Obled S. et al. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expressing lymphoma after liver transplantation: case report and literature review. *J Clin Pathol* 2002; 55(11):868—71.
7. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84(5):1361—92.
8. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105(10):3768—85.
9. Kumar S., Pittaluga S., Raffeld M. et al. Primary cutaneous CD30-positive anaplastic large cell lymphoma in childhood: report of 4 cases and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2005;8(1):52—60.
10. Willemze R., Meijer C.J. Primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17(6):1319—32.
11. Falini B. Anaplastic large cell lymphoma: pathological, molecular and clinical features. Blackwell science Ltd, Br J Haematol 2001;114(4):741—60.
12. Lae M.E., Ahmed I., Macon W.R. Clusterin is widely expressed in systemic anaplastic large cell lymphoma but fails to differentiate primary from secondary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2002;118(5):773—9.
13. Gascoyne R.D., Aoun P., Wu D. et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999;93(11):3913—21.
14. Williams D.M., Hobson R., Imeson J. et al. Anaplastic large cell lymphoma in childhood: analysis of 72 patients treated on The United Kingdom Children's Cancer Study Group chemotherapy regimens. *Br J Haematol* 2002;117(4):812—20.

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО №2 УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава проводит 29—31 января 2009 г. VI симпозиум «Биологические основы терапии онкологических и гематологических заболеваний».

Вопросы для обсуждения

- Ангиогенез
- Гемопоз и стволовые клетки
- Генная терапия
- Геномика и протеомика
- Клеточная иммунотерапия и вакцинация
- Клинические исследования и новые лекарственные препараты
- Лейкемогенез
- Лекарственная резистентность и фармакология
- Микроокружение
- Новые достижения в диагностике
- Новые достижения в терапии и таргетная терапия
- Новые достижения в иммунотерапии
- Процессинг и организация банков стволовых клеток
- Регуляция клеточного цикла и апоптоз
- Ростовые факторы, рецепторы и сигнальные пути
- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- Цитогенетика и молекулярная диагностика
- Экспериментальная гематология и онкология

Приглашаем Вас принять участие в работе симпозиума. Тезисы, напечатанные в программе Word (одна страница формата А4, интервал 1,5, размер шрифта 12), просьба присылать по электронной почте **не позднее 15 ноября 2008 г.**

Официальный язык: русский, английский.

Симпозиум будет проходить на базе Учебного центра ЦК профсоюзов работников АПК РФ. Адрес: 142784, Московская область, Ленинский район, пос. Московский, Учебный центр.

Проезд до ст. м. «Юго-Западная», далее автобус 611 до ост-ки «Пос. Московский» (15 мин); автобус-экспресс до совхоза «Московский», ост-ка «Площадь» (15—18 мин); отправление автобусов — каждые 30 мин.

Адрес оргкомитета: 119571, Москва, Ленинский пр-т, 117, корп. 2, ФГУ ФНКЦ ДГОИ Росздрава

Тел.: +7 (495) 935-66-56, 936-91-59

Факс: +7 (495) 935-55-10

E-mail: info@niidg.ru

Председатель оргкомитета, член-корреспондент РАМН,

проф. А.Г. Румянцев