doi: 10.17116/terarkh2015871178-83

© Коллектив авторов, 2015

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием: принципы диагностики и лечения

Т.Н. МОИСЕЕВА, Л.С. АЛЬ-РАДИ, А.М. КОВРИГИНА, С.Р. ГОРЯЧЕВА, У.Л. ДЖУЛАКЯН, О.В. МАРГОЛИН, Н.И. СКИДАН, М.А. ЦЕЙТЛИНА, С.К. КРАВЧЕНКО

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: Principles of diagnosis and treatment

T.N. MOISEEVA, L.S. AL-RADI, A.M. KOVRIGINA, S.R. GORYACHEVA, U.L. JULAKYAN, O.V. MARGOLIN, N.I. SKIDAN, M.A. TSEYTLINA, S.K. KRAVCHENKO

Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Резюме

Цель исследования. Описать клинико-морфологические особенности редкого подтипа лимфомы Ходжкина (ЛХ) — нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП).

Материалы и методы. За период с 2010 по 2014 г. диагноз НЛХЛП установлен 42 пациентам. Соотношение мужчин и женщин 2,2:1, медиана возраста 37 (17—68 лет). Диагноз НЛХЛП устанавливали на основании гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата опухоли, стадию заболевания определяли на основании стандартных для ЛХ исследований.

Результаты. До выявления НЛХЛП у 23 (55%) пациентов устанавливали диагнозы: ЛХ — у 13, фолликулярная лимфома — у 2, фолликулярная гиперплазия лимфатического узла — у 3, ангиоиммунобластная лимфома — у 1, диффузная В-крупноклеточная лимфома — у 3, В-клеточная неходжкинская лимфома — у 1. У 16 (38%) больных отмечена многолетняя персистенция лимфаденопатии (3—21 год, медиана 8 лет). У 17 (40,5%) больных имелись ранние (I—II) и у 25 (59,5%) — распространенные стадии болезни. В-симптомы отмечены в 24% случаев. Экстранодальное вовлечение выявлено (слюнная железа, миндалина) у 2 больных, поражение селезенки — у 14 (33%), костного мозга — у 8, «bulky» — у 2 пациентов. При ранних стадиях НЛХЛП применяли курсы химиотерапии ABVD ± ритуксимаб ± лучевая терапия (ЛТ), а при распространенных стадиях или трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому с избытком Т-клеток — курсы R-BEACOPP-14 ± ЛТ.

Заключение. При длительной малосимптомной лимфаденопатии необходимо исключать НЛХЛП, для чего обязательны иммуногистохимическое исследование биоптата и пересмотр биоптата в лаборатории с опытом в диагностике НЛХЛП. Для снижения токсичности при сохранении эффективности лечения показаны уменьшение доз ЛТ и включение в курс лечения ритуксимаба.

Ключевые слова: неклассический вариант лимфомы Ходжкина, нодулярное лимфоидное преобладание.

Aim. To describe the clinical and morphological features of the rare Hodgkin's lymphoma (HL) subtype — nodular lymphocyte-predominant HL (NLPHL).

Subjects and methods. Forty-two patients were diagnosed with NLPHL in 2010 to 2014. The male to female ratio was 2.2:1; the median age was 37 years (range 17—68 years). NLPHL was diagnosed on the basis of the histological and immunohistochemical examinations of tumor biopsy specimens; disease stages were determined by standard HL studies.

Results. Before NLPHL was detected, 23 (55%) patients were diagnosed as having HL in 13 cases, follicular lymphoma in 2, lymphofollicular hyperplasia in 3, angioimmunoblastic lymphoma in 1, diffuse large B-cell lymphoma in 3, and B-cell lymphoma (non-HL) in 1. Long-term (3—21-year; median 8 years) persistent lymphadenopathy was observed in 16 (38%) patients. Seventeen (40.5%) patients had early (I—II) stages of the disease and 25 (59.5%) had advanced stages. B symptoms were noted in 24% of cases. There was involvement of extranodal sites (salivary gland, tonsil) in 2 patients, spleen in 14 (33%), bone marrow in 8, and bulky disease in 2. Cycles of ABVD ± rituximab ± radiotherapy (RT) were used in early-stage NLPHL; those of R-BEACOPP-14 ± RT were performed in the advanced stages of the disease or its transformation to diffuse large B-cell lymphoma with excessive T cells.

Conclusion. When patients have a history of long-term asymptomatic lymphadenopathy, it is necessary to rule out NLPHL, for which purpose an immunohistochemical examination of a biopsy specimen and its reexamination in a laboratory having experience in diagnosing NLPHL must necessarily be done. Lower RT doses and rituximab incorporated into the cycle of treatment are indicated to reduce its toxicity and to preserve therapeutic efficiency.

Key words: non-classical variant of Hodgkin's lymphoma; nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma.

ауто-СКК — аутологичные стволовые клетки крови
ДВККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома
ИГХИ — иммуногистохимическое исследование
кЛХ — классическая форма лимфомы Ходжкина
КМ — костный мозг
КТ — компьютерная томография
ЛАП — лимфаденопатия
ЛТ — лучевая терапия
ЛУ — лимфатический узел
ЛХ — лимфома Ходжкина
НЛХЛП — нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием
ОВ — общая выживаемость
УЗИ — ультразвуковое исследование
ХТ — химиотерапия

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) — редкий подтип лимфомы Ходжкина (ЛХ) с характерными клиническими и морфологическими чертами, впервые выделен в отдельный вариант ЛХ в классификации ВОЗ (2001). Однако еще в 1936 г. S. Rosenthal [1] указывал, что общая выживаемость (ОВ) пациентов с ЛХ зависит от степени пролиферации лимфоцитов в пораженных лимфатических узлах (ЛУ). Позднее в 1944 г. H. Jackson и F. Parker [2, 3] описали 3 гистологических варианта ЛХ: парагранулему, гранулему, саркому. В дальнейшем вариант «парагранулема» именовался также «лимфоидно/гистиоцитарное преобладание» или «лимфоидное преобладание» и характеризовался исследователями как благоприятный вариант с хорошим прогнозом. В последней классификации ВОЗ (2008) этот вариант выделен в неклассическую форму ЛХ и назван «нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием», в то время как к классической форме ЛХ (кЛХ) по-прежнему отнесены нодулярный склероз, вариант богатый лимфоцитами, смешанно-клеточный вариант, лимфоидное истощение [4]. Согласно данным разных авторов, частота развития НЛХЛП составляет от 5 до 10% ЛХ или 1,5:1 000 000 в год [5—8]. Европейская организация по исследованию и лечению рака EORTC-GELA с 1993 г. исключила НЛХЛП из клинических исследований ЛХ, выделив их в отдельный регистр, в то время как немецкая группа по изучению ЛХ (GHSG) продолжает включать НЛХЛП в клинические исследования. Проспективные исследования при НЛХЛП до настоящего времени единичные. В данной статье мы приводим собственные наблюдения по диагностике и лечению НЛХЛП за период с 2010 по 2014 г.

Материалы и методы

С 2010 по 2014 г. диагноз НЛХЛП установлен 42 больным ЛХ на основании гистологического и гистохимического исследования биоптата опухоли. Стадию заболевания в соответствии с классификацией Ann-Arbor определяли на основании данных физического и инструментального исследований, включавших наряду с общепринятыми методами компьютерную томографию (КТ) грудной клетки и брюшной полости, ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, периферических ЛУ и средостения, билатеральную трепанобиопсию. Иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) во всех случаях включало маркеры CD3, CD15, CD20, CD21, CD23, CD30, CD57, TIA-1, bcl6, PAX5, PD-1, MUM.1, PU.1, Ki-67; в ряде случаев дополнительно исследовали реакцию с маркерами EBV (LMP1), CD4, CD8, EMA, CD45, В-клеточному транскрипторному фактору BoB.1. Лечение проводили дифференцированно в зависимости от стадии заболевания — хирургическое лечение в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) или без нее; химиотерапия — ХТ (программы ABVD, BEACOPP-21, BEACOPP-esc, BEACOPP-14) в сочетании с ритуксимабом (R) или без него в сочетании с ЛТ или без таковой. Ремиссию оценивали после окончания лечения по данным контрольного обследования, включавшего УЗИ, КТ, анализы крови. Контрольные обследования проводили через 3 мес после окончания лечения, затем каждые 6 мес.

Результаты и обсуждение

Диагностика. Диагноз НЛХЛП начали устанавливать в ФГБУ ГНЦ с 2010 г. Согласно классификации ВОЗ (2008) НЛХЛП представляет собой моноклональное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся нодулярным или диффузно-нодулярным ростом редких крупных опухолевых клеток, называемых «попкорн»- или ЛП-клетки (клетки лимфоидного преобладания). Термин «попкорн»-клетки возник из-за специфического вида этих клеток с большим количеством мелких нуклеол **(см. рисунок, а на цв. вклейке)**.

Ранее эти клетки назывались «L&H клетки», а также лимфоцитарным или гистиоцитарным вариантом клеток Березовского—Штернберга. ЛП-клетки являются крупными В-клетками, расположенными в крупноячеистой сети, образованной отростками фолликулярных дендритических клеток, заполненных реактивными лимфоцитами и гистиоцитами. Сравнительная характеристика клеток Березовского—Штернберга и ЛП-клеток приведена в **табл. 1**.

ЛП-клетки коренным образом отличаются от клеток Березовского—Штернберга тем, что не экспрессируют CD15 и CD30, BCL-2, а экспрессируют В-клеточные маркеры $CD20^+$ **(см. рисунок, б на цв. вклейке)**, $CD45^+$, $CD79a^+$ PU.1, BCL-6. Следует отметить, что хотя ЛП-клетки имеют В-клеточное герминальное происхождение, по профилю экспрессии генов они в большей степени сходны с клетками Березовского—Штернберга кЛХ и с клетками опухоли при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) с избытком Т-клеток, и/или гистиоцитов, чем с опухолевыми клетками фолликулярной лимфомы [9, 10].

Исследования изолированных ЛП-клеток с помощью полимеразной цепной реакции показали, что они содержат реарранжированные гены иммуноглобулинов и вариабельно экспрессируют мРНК иммуноглобулинов. Свидетельством герминального происхождении ЛП-клеток является наличие тяжелых цепей иммуноглобулинов, прошедших соматическую гипермутацию [11]. Показана геномная нестабильность ЛП-клеток с наличием различных хромосомных аномалий примерно в 75% случаев (+1, +2q, +3, +4q, +5q, +6, +8q, +11q, +12q, +x, –17) [12, 13]. Отмечаются также реарранжировки гена *bcl6*, в том числе затрагивающие локус, который кодирует тяжелые цепи иммуноглобулинов [14].

Морфологическая диагностика НЛХЛП представляет сложности, в связи с чем истинная распространенность данного вида ЛХ должна еще уточняться. Так, в ФГБУ ГНЦ МЗ России за 5-летний период с 2010 по 2014 г. диагноз НЛХЛП установлен 42 больным. При этом у 23 (55%) пациентов направительные диагнозы из других учреждений были иными: кЛХ, вариант лимфоидного преобладания или вариант нодулярного склероза — у 13, фолликулярная лимфома — у 2, фолликулярная гиперплазия ЛУ —

Сведения об авторах:
Аль-Ради Любовь Саттаровна — с.н.с.
Ковригина Алла Михайловна — зав. отд-нием
Горячева Светлана Рудольфовна — врач-гематолог
Джулакян Унан Левонович — с.н.с.
Марголин Олег Викторович — врач-гематолог
Скидан Наталья Ивановна — зав. отд-нием
Цетлина Мария Александровна — врач-гематолог
Кравченко Сергей Кириллович — зав. отд-нием

Контактная информация:
Моисеева Татьяна Николаевна — зав. отд-нием; тел.: +7(495)613-2645; 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4; e-mail: taniamoiseeva@mail.ru

Таблица 1. **Различие клеток Березовского—Штернберга и клеток нодулярного лимфоидного преобладания (ЛП-клетки)**

Клетки Березовского—Штернберга	Клетки нодулярного лимфоидного преобладания (ЛП-клетки)
Двуядерные клетки	Одно складчатое или многодольчатое ядро
Выражены нуклеолы	Множественные мелкие базофильные нуклеолы
$CD15^+$, $CD30^+$, $PAX5^+$	CD15 (–), CD30 (–), PAX5+
	$CD19^+$, $CD20^+$, $CD22^+$, $CD45^+$, $CD79a^+$, $BCL6^+$, $BCL2^+$, $PU.1^+$
EBV±	EBV (–)

у 3, ангиоиммунобластная лимфома — у 1, ДВККЛ — у 3, В-клеточная неходжкинская лимфома у 1 больной; и диагноз НЛХЛП установлен лишь в нашем учреждении при пересмотре гистологических препаратов с выполнением ИГХИ. При этом в 3 случаях направительный диагноз НЛХЛП при дополнительном исследовании отвергнут у 2 больных в пользу кЛХ, вариант лимфоидного преобладания, и у 1 больного в пользу кЛХ, вариант нодулярного склероза. Из 42 пациентов у 7 (17%) НЛХЛП установлен в первом позднем рецидиве заболевания и подтвержден при пересмотре первичного биоптата у 3 пациентов (у других 4 больных первичные препараты были недоступны).

Известно около 20 ретроспективных исследований, охватывающих примерно 1500 случаев НЛХЛП, однако достоверность их может быть подвергнута сомнению, так как во многих исследованиях отсутствовал экспертный пересмотр гистологических препаратов. Так, в самом крупном исследовании, посвященном НЛХЛП, по данным базы Европейской группы по изучению лимфом, из первично отобранных 388 случаев НЛХЛП после гистологического пересмотра с ИГХИ диагноз подтвержден только в 56,6%. В 30% случаев диагноз пересмотрен в вариант богатой лимфоцитами кЛХ, в 5,9% — в прочие варианты кЛХ, в 3,1% — в неходжкинские лимфомы, в 3,6% — в реактивные изменения [15].

Особенно сложна дифференциальная диагностика между двумя вариантами ЛХ с лимфоидным преобладанием — НЛХЛП и кЛХ, вариант богатый лимфоцитами — из-за сходства морфологической картины, в связи с чем принципиальное значение приобретает ИГХИ [16].

По опыту экспертов-морфологов, диагноз НЛХЛП необходимо дифференцировать от следующих нозологий:

— кЛХ, вариант богатый лимфоцитами: как и НЛХЛП, характеризуется нодулярным, реже диффузным клеточным инфильтратом, в котором нет нейтрофилов и эозинофилов. Главное отличие от НЛХЛП — отсутствие ЛП-клеток. Почти $^1/_3$ случаев, отнесенных к НЛХЛП, при пересмотре оказывается богатым лимфоцитами вариантом кЛХ;

— прогрессивная трансформация герминальных центров (фолликулярная гиперплазия): доброкачественное нарушение строения ЛУ, характеризующееся наличием нодулярных структур, состоящих преимущественно из мелких В-клеток, в отсутствие ЛП-клеток. По данным одних исследователей, это состояние в 10—30% случаев предшествует, сопутствует или возникает после ЛХ, особенно варианта НЛХЛП, однако другие исследователи такой закономерности не отмечают [6];

— ДВККЛ с избытком Т-клеток: морфологический вариант, составляющий около 5% ДВККЛ. Характеризуется диффузным, иногда с элементами нодулярного, характером опухолевого инфильтрата, состоящего из единичных крупных В-клеток, окруженных Т-лимфоцитами и гистиоцитами.

Это согласуется с нашими наблюдениями, показавшими, что более чем в 50% случаев диагноз НЛХЛП установлен только при пересмотре гистологического препарата с ИГХИ. Наиболее часто первично устанавливаемый неверный диагноз звучит как кЛХ, ДВККЛ, фолликулярная гиперплазия ЛУ, фолликулярная лимфома и ангиоиммунобластная лимфома, поэтому ИГХИ необходимо во всех случаях установления данного диагноза.

Клиническая картина. Длительное бессимптомное течение заболевания отмечено у многих наблюдавшихся нами пациентов с НЛХЛП — 16 (38%) указывали на многолетнее наличие периферической лимфаденопатии (ЛАП) до установления диагноза ЛХ — в течение от 3 лет до 21 года (медиана 8 лет). Среди больных преобладали мужчины (29 мужчин и 13 женщин, соотношение М:Ж 2,2:1), возраст пациентов составил от 17 до 68 лет (медиана 37 лет). Это согласуется с данными других исследователей, которые отмечают возникновение заболевания в основном у мужчин среднего возраста: медиана возраста в дебюте НЛХЛП 37 лет, соотношение М:Ж 3:1 [17]. В ряде исследований отмечаются 2 пика заболевания: в детско-подростковом возрасте и возрасте старше 40 лет [18]. Все исследователи также отмечают долгое течение заболевания без признаков интоксикации при наличии увеличенных ЛУ в течение многих месяцев и даже лет.

В исследованной нами группе локальная стадия заболевания имелась у 17 (40,5%) пациентов, в то время как у 25 (59,5%) диагностирована распространенная стадия. При этом наличие В-симптомов отмечено лишь у 10 (24%) и встречалось только при распространенных стадиях НЛХЛП. Клинические данные пациентов НЛХЛП приведены в **табл. 2**.

По данным литературы, при НЛХЛП в 70—80% случаев диагностируется не распространенная, а I—II стадии заболевания, при этом чаще выявляется изолированное поражение единичных периферических ЛУ выше диафрагмы (75—80%), без прорастания в окружающие ткани. В нашем наблюдении больных с локальными стадиями было значительно меньше. Мы связываем это с малой обращаемостью за медицинской помощью в связи с бессимптомным и медленным увеличением ЛУ, а также с ошибочной диагностикой реактивных изменений ЛУ при выполнении биопсии. Отмечено, что в отличие от кЛХ при НЛХЛП редко поражаются медиастинальные ЛУ и крайне редко (менее чем в 10% случаев) возникает поражение в виде крупного конгломерата («bulky»). Экстранодальные

Таблица 2. **Клиническая характеристика 42 больных с НЛХПЛ**

Параметр	Абс. число	%
Возраст, годы	37 (17—68) лет	—
Мужчины	29	69
Женщины	13	31
М:Ж	2,2:1	—
В-симптомы	10	24
Локальные стадии	17	40,5
Распространенные стадии	25	59,5
ЛАП ниже диафрагмы	18	43
ЛАП средостения	4	9,5
«Bulky»	2	4,7
Вовлечение селезенки	14	33
Вовлечение КМ	8	19
Трансформация в ДВККЛ с избытком Т-клеток	12 +	28,6

очаги также крайне редки, за исключением селезенки, которая поражается в 10—15% случаев [18, 19]. Мы наблюдали экстранодальное вовлечение при НЛХЛП у 2 больных (слюнная железа, миндалина). Тоже редко (только у 2 больных) выявлены значительные конгломераты ЛУ, в то время как поражение селезенки выявлено у 14 (33%) пациентов, что может быть связано с большим числом больных с распространенной стадией заболевания в исследованной группе.

Поражение костного мозга (КМ) при НЛХЛП зарубежными исследователями отмечается крайне редко — у 1—5% пациентов [8, 19, 20]. В отличие от этих данных в исследованной нами группе больных НЛХЛП поражение КМ выявлялось гораздо чаще — у 8 пациентов, что составляет 19% в общей группе пациентов или 32% в группе больных с распространенной стадией заболевания. Поражение КМ доказано результатами гистологического исследования и ИГХИ. У всех больных с вовлечением КМ имелась стадия трансформации НЛХЛП в ДВККЛ с избытком Т-клеток, у 5 больных дополнительно определялись экстранодальные очаги поражения костей и мягких тканей, у 1 — картина аутоиммунного гемолиза. Симптомы опухолевой интоксикации присутствовали лишь у 3 больных этой группы.

Нами также отмечено, что при НЛХЛП отсутствовала характерная для кЛХ лимфопения — у больных с НЛХЛП отмечали нормальное или даже повышенное число лимфоцитов в анализе периферической крови. Подобных указаний на отсутствие лимфопении при НЛХЛП в доступной литературе мы не встретили.

Несмотря на благоприятную клиническую картину, все исследователи отмечают рецидивирующее течение НЛХЛП, в чем проявляется ее сходство с клиническим течением фолликулярной лимфомы. Мы также наблюдали рецидивирующее течение НЛХЛП у 7 (16,6%) больных. Все рецидивы были поздние, и возникали через 4—21 год (медиана 13 лет) после завершения лечения. У 2 пациентов с рецидивом заболевания через 3 года и через 21 год после дебюта заболевания выявлена трансформация НЛХЛП в ДВККЛ с избытком Т-клеток.

Следует отметить, что трансформация в ДВККЛ — нередкое явление при наблюдении за больными с НЛХЛП. Если по данным литературы, при кЛХ трансформация в ДВККЛ встречается в 0,9—3%, то при НЛХЛП трансформация в ДВККЛ, по данным разных авторов, встречается с частотой от 7—12% при 10-летнем наблюдении и до 30% за 20 лет наблюдения [19, 20]. Из 42 больных НЛХЛП, наблюдавшихся в ФГБУ ГНЦ МЗ России, трансформация в ДВККЛ с избытком Т-клеток диагностирована у 12 (10 первичных больных с длительным анамнезом ЛАП и 2 с рецидивом ЛХ). Отражает ли это истинную трансформацию или это два заболевания, имеющие общего предшественника, до сих пор неясно. Факторами риска трансформации в ДВККЛ считаются распространенная стадия НЛХЛП, вовлечение селезенки (подтверждено при многофакторном анализе), отсутствие химиотерапевтического или радиологического лечения после хирургического удаления ЛУ [19, 20].

Лечение. Поскольку диагноз НЛХЛП в ФГБУ ГНЦ МЗ России начали устанавливать с 2010 г., то больные с анамнезом заболевания до 2010 г. получали лечение согласно установленному диагнозу кЛХ, фолликулярная лимфома; некоторые больные наблюдались по месту жительства с диагнозом «реактивные изменения ЛУ». С 2010 г. при установлении диагноза НЛХЛП лечение в ФГБУ ГНЦ МЗ России проводили дифференцированно в зависимости от стадии заболевания и наличия признаков трансформации.

1. У больных с локальными (ранними) стадиями заболевания выполняли следующие вмешательства:

— хирургическое удаление единственного ЛУ: 3 больных;

— хирургическое лечение + ЛТ на очаги поражения в дозе 30 Гр: 1 больной;

— 4—6 курсов ХТ по программе ABVD: 15 больных (из них у 8 больных ABVD + ритуксимаб, у 4 больных + ЛТ на остаточные образования в дозе 30—36 Гр).

2. У больных с распространенными стадиями заболевания применяли 6—8 курсов ХТ по программам BEACOPP ± ЛТ:

— BEACOPP-14: 14 больных (из них у 13 BEACOPP-14+ ритуксимаб, у 2 + ЛТ на остаточные образования в дозе 30 Гр);

— BEACOPP-esc: 1 больной (+ ЛТ на остаточные образования в дозе 30 Гр);

— BEACOPP-21: 2 больных.

3. У больных с трансформацией НЛХЛП в ДВККЛ с избытком Т-клеток проводили ХТ по программе R-BEACOPP-14. Одному больному этой группы с трансформацией в рецидиве, возникшем через 3 года после удаления единственного пораженного ЛУ, в связи с молодым возрастом (26 лет) и агрессивной клинической картиной заболевания с выраженными В-симптомами: гипертермия до 40 °С, потеря массы тела более 15%, повышение активности лактатдегидрогеназы более 4000 ед/л, поражением печени, после достижения ремиссии проведена высокодозная ХТ с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови (ауто-СКК).

Результаты лечения. Из 42 больных НЛХЛП к настоящему времени полностью завершили лечение 36: из них 33 (91,6%) находятся в ремиссии заболевания с медианой наблюдения в ремиссии 24 мес (1—125 мес), нет данных о 2

больных, 1 умер. Продолжают лечение в настоящее время 5 пациентов, один наблюдается без терапии.

Исторически первыми подходами к лечению НЛХЛП были хирургическое удаление ЛУ и ЛТ. В проспективном исследовании у детей после хирургического лечения при стадии IA 2-летняя бессобытийная выживаемость составила 88%, а ОВ — 100% при медиане наблюдения 26 мес [21]. У взрослых больных при такой же тактике лечения 10-летняя выживаемость без прогрессии составила 41% [19]. Одним из методов лечения локальных стадий НЛХЛП остается ЛТ, однако в настоящее время для снижения токсичности уменьшены дозы и поля облучения, без снижения эффективности лечения [17, 22].

В настоящее время тактика лечения, принятая немецкой группой по изучению ЛХ (GHSG), следующая [17]:

— IA стадия без факторов риска — ЛТ на вовлеченные зоны;

— ранние стадии (IB и II) без факторов риска: 2 — 4 курса ХТ + ЛТ на вовлеченные зоны;

— ранние стадии с факторами риска и развернутые стадии: 6—8 курсов ХТ + ЛТ на остаточные образования.

В рамках исследования GHSG HD4-HD12 проанализированы результаты лечения 8298 больных ЛХ, из них 394 пациента с НЛХЛП. Результаты лечения в группе НЛХЛП оказались лучше, чем при кЛХ — при НЛХЛП выше ОВ (96 и 92% соответственно) и выживаемость в отсутствие неэффективности лечения (88 и 82% соответственно), а также число полных ремиссий (87,5 и 81,7% соответственно). Однако число поздних рецидивов в группе НЛХЛП оказалось значительно больше (7,4 и 4,7% соответственно) [17].

Лечение рецидива НЛХЛП, по данным литературы, зависит от наличия трансформации и объема предшествующей ХТ. Исследования, посвященные лечению рецидивов, в основном имеют ретроспективный характер, включают малые серии больных. Так, в исследовании, включающем 19 больных за период с 1987 по 2002 г. 5-летняя ОВ составила 53% и выживаемость без прогрессии — 39% [23]. В другом исследовании, включавшем 88 больных НЛХЛП, из которых 8 после первого рецидива и более получили высокодозную ХТ с трансплантацией ауто-СКК, медиана продолжительности жизни в отсутствие неэффективности лечения составила 39,2 мес, при этом вновь возникло 5 рецидивов. На основании этого авторами сделан вывод об отсутствии преимуществ высокодозной ХТ с ауто-СКК в общей когорте больных НЛХЛП [24].

По нашему мнению, лечение рецидива зависит от распространенности процесса и наличия трансформации в ДВККЛ с избытком Т-клеток. В связи с этим у больных с локальным рецидивом НЛХЛП мы применяли ХТ по программе ABVD + ЛТ (1 больной), а при распространенных стадиях рецидива и/или наличии трансформации применяли ХТ по программе BEACOPP-14 (6 больных). Еще 2 больных с рецидивом не получали лечения: один пациент с рецидивом через 21 год и трансформацией в ДВККЛ (отказ от лечения, смерть), одна больная — в связи с лечением конкурирующего заболевания (рак пищевода).

Наличие на опухолевых клетках CD20 явилось предпосылкой для включения в протокол лечения больных НЛХЛП моноклонального анти-CD20 антитела ритуксимаба. Мы применяли ритуксимаб в сочетании с курсами ХТ (ABVD, BEACOPP-14), но не в качестве монотерапии, так как в нескольких проспективных исследованиях, несмотря на 100% ответ на лечение, получено большое число рецидивов [25—27].

Заключение

Таким образом, анализ собственного материала и данных литературы обусловливает необходимость настороженного отношения к НЛХЛП при анамнезе длительной малосимптомной ЛАП. Диагноз НЛХЛП требует обязательного иммуногистохимического подтверждения, и в сложных случаях пересмотра в референс-лабораториях.

Во всех случаях рецидива ЛХ (как кЛХ, так и НЛХЛП) обязательно проводится гистологическое подтверждение. При НЛХЛП это имеет особое значение для исключения трансформации в ДВККЛ с избытком Т-клеток. Поскольку большинство больных НЛХЛП умирают не от опухоли, а от накопленной токсичности лечения (в основном кардиотоксичности и вторичных опухолей), то основной целью лечения больных НЛХЛП является уменьшение токсичности ХТ и ЛТ без уменьшения эффекта лечения, для чего показаны снижение доз ЛТ и включение в стандартные схемы химиотерапии ритуксимаба.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rosenthal SR. Signnificanse of tissue lymphocytes in prognosis of lymphogranulomatosis. *Arch Pathol*. 1936;21:628-646.
2. Jakson H, Parker F. Hodgkin's disease. I. General considerations. *N Engl J Med*. 1944;230:108.
3. Jakson H, Parker F. Hodgkin's disease. II. Pathology. *N Engl J Med*. 1944;231:35-44.
4. Jaffe E. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:523-531.
5. Eichenauer D, Engert A. Management of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma. *Hematol Oncol*. 2013;203: 31(Suppl. I):47-50.
6. Lee A, LaCasle A. Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma. *The Oncologist*. 2009;14:739-751.
7. Bazzeh F, Rihani R, Howard S, Sultan I. Comparing adult and pediatric Hodgkin Lymphoma in Surveillance, Epidemiology and End Results Programs Program, 1988—2005: an analysis of 21 734 cases. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(12):2198-2207. doi:10.3109/10428194.2010.525724.
8. Diehl V, Sextro M, Franklin J, Hansmann ML, Harris N, Jaffe E, Poppema S, Harris M, Franssila K, van Krieken J, Marafioti T, Anagnostopoulos I, Stein H. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease: report from the European Task Forse on lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol*. 1999;17:766-783.
9. Brune V, Tiacci E, Pfeil I, Döring C, Eckerle S, van Noesel CJ, Klapper W, Falini B, von Heydebreck A, Metzler D, Bräuninger A, Hansmann ML, Küppers R. Origin and pathogenesis of nodular lymphocyte predominant Hodgkin Lymphoma as revealed by global gene expression analysis. *J Exper Med*. 2008;205:2251-2268. doi:10.1084/jem.20080809.

10. Hartmann S, Eichenauer DA, Plütschow A, Mottok A, Bob R, Koch K, Bernd HW, Cogliatti S, Hummel M, Feller AC, Ott G, Möller P, Rosenwald A, Stein H, Hansmann ML, Engert A, Klapper W. The prognostic impact of variant histology in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood*. 2013;122(26): 4246-4252.

11. Kuppers R, Rajewsky K, Zhao M, Simons G, Laumann R, Fischer R, Hansmann ML. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Stenberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:10962-10966.

12. Rdiger T, Gascoyne RD, Jaffe ES, de Jong D, Delabie J, De Wolf-Peeters C, Poppema S, Xerri L, Gisselbrecht C, Wiedenmann S, Müller-Hermelink HK. Workshop on the relationship between nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma and T cell/histocyte-rich B cell lymphoma. *ANN Oncol*. 2002;13(Suppl. 1):44-51.

doi:10.3324/haematol.2009.016931.

13. Franke S, Wlodarska I, Maes B, Vandenberghe P, Delabie J, Hagemeijer A, De Wolf-Peeters C. Lymphocyte predominance Hodgkin disease is characterized by recurrent genomic imbalances. *Blood*. 2001;97:1845-1853.

14. Falini B, Bigerna B, Pasqualucci L, Fizzotti M, Martelli MF, Pileri S, Pinto A, Carbone A, Venturi S, Pacini R, Cattoretti G, Pescarmona E, Lo Coco F, Pelicci PG, Anagnastopoulos I, Dalla-Favera R, Flenghi L. Distinctive expression pattern of the BCL-6 protein in nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *Blood*. 1996;87:465-471.

15. Anagnostopoulos I, Hansmann M, Fransilla K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES, Han J, van Krieken JM, Poppema S, Marafioti T, Franklin J, Sextro M, Diehl V, Stein H. European task force on lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular grouth pattern and abundant lymphocytes. *Blood*. 2000;96:1889-1899.

16. Ковригина А.М., Пробатова Н.А. *Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы*. М.: МИА; 2007:61-62.

17. Nagova L, Reineke T, Brillant C, Sieniawski M, Rüdiger T, Josting A, Bredenfeld H, Skripnitchenko R, Müller RP, Müller-Hermelink HK, Diehl V, Engert A. German Hodgkin Study Group. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's Lymphoma: a comprehensive analysis from German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):434-439.

18. Bodis S, Kraus MD, Pinkus G, Silver B, Kadin ME, Canellos GP, Shulman LN, Tarbell NJ, Mauch PM. Clinical presentation and outcome in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1997;26:359-368.

19. Biasoli I, Stamatoullas A, Meignin V, Delmer A, Reman O, Morschhauser F, Coiffier B, Bosly A, Diviné M, Brice P. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a long-term stady and analysis of transformation to diffuse large B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the Adult Lymphoma Study Group. *Cancer*. 2010;116:631-639.

doi:10.1002/cncr.24819.

20. Al-Mansour M, Connors JM, Cascoune RD, Skinnider B, Savage KJ. Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28: 793-799.

doi:10.1200/JCO.2009.24.9516.

21. Appel BE, Ehrlich P, Chen L, Hutchinson RE, Hodgson DC, Constine LS, Schwartz CL. Treatment of pediatric stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma with surgical resection alone: A report from the Children Oncology Group. *ASCO Meeting abstracts*. 2012;30(15-suppl):9524.

22. Engert A, Plutschow A, Eich H, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, Berger B, Greil R, Willborn KC, Wilhelm M, Debus J, Eble MJ, Sökler M, Ho A, Rank A, Ganser A, Trümper L, Bokemeyer C, Kirchner H, Schubert J, Král Z, Fuchs M, Müller-Hermelink HK, Müller RP, Diehl V. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med*. 2010;363:640-652.

doi:10.1056/NEJMoa1000067.

23. Bierman P, Naushad H, Loberiza F. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoetic stem cell transplantation (AHSCT) for lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *ASH Annual Meeting Abstr*. 2006;108(11):3061.

24. Jackson C, Sirohi B, Cunningham D, Horwich A, Thomas K, Wotherspoon A. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma — clinical features and treatment outcomes from a 30-yer experience. *Ann Oncol*. 2010;21:2061-2068.

doi:10.1093/annonc/mdq063.

25. Ekstrand B, Lucas J, Horwitz S, Fan Z, Breslin S, Hoppe RT, Natkunam Y, Bartlett NL, Horning SJ. Rituximab in lymphocyte predominant Hodgkin disease: Results of phase 2 trial. *Blood*. 2003;101:4285-4289.

26. Eichenauer D, Fuchs M, Pluetchow A, Klimm B, Halbsguth T, Böll B, von Tresckow B, Nogová L, Borchmann P, Engert A. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood*. 2011;118(16):4363-4365.

doi:10.1182/blood-2011-06-361055.

27. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, Daadi S, Allen J, Natkunam Y, Bartlett NL. Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(9):912-918.

doi:10.1200/JCO.2013.53.2069.

Поступила 19.03.2015