

10.24287/1726-1708-2021-20-2-111-120

# Клинико-морфологические характеристики нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием у детей. Опыт одного Центра

М.А. Сенченко, Д.С. Абрамов, Г.А. Насирдинова, Е.В. Волчков, Д.М. Коновалов, Н.В. Мякова

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

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием (НЛХЛП) – отдельный вариант лимфомы Ходжкина (ЛХ) с относительно хорошим прогнозом. Опухоль заметно отличается от классической ЛХ и является одной из форм В-клеточной лимфомы, несмотря на индолентное течение, имеет склонность к множественным и часто поздним рецидивам. Выделяют 6 морфологических паттернов. На сегодняшний день продолжаются исследования, направленные на поиск прогностического значения паттернов НЛХЛП. Несмотря на распространенность во всех возрастных группах, большая часть оригинальных исследований выполнена среди взрослых пациентов, тогда как среди детской популяции публикации по данной теме единичны. Мы провели ретроспективный анализ собственных наблюдений НЛХЛП у детей с целью сравнительной оценки иммуноархитектурных паттернов и выявления возможных взаимосвязей между видом паттерна и клиническим течением заболевания и сравнили полученные результаты с данными литературы. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В исследование были включены 28 пациентов с первичной или рецидивной НЛХЛП (20 мальчиков и 8 девочек) в возрасте от 3 до 18 лет (медиана 10,5 года). Полная клиническая информация была доступна у 24 пациентов. В 2 случаях рецидива/прогрессии проведено определение клональных перестроек генов иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора с помощью высокопроизводительного секвенирования (next generation sequencing, NGS). Для сравнения и оценки статистической значимости различий в группах паттернов применялся точный тест Фишера. Распространенность заболевания составила 3,9% среди всех диагностированных случаев ЛХ в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. У 18 (75%) человек при инициальном обследовании была установлена I–II стадия, у 5 (20,8%) – III стадия, у 1 (4,2%) – IV стадия. Среди морфологических паттернов отмечалось преобладание паттерна А ( $n = 16$ ; 57,1%), вторым по частоте был паттерн С ( $n = 6$ ; 21,4%), третьим – паттерн F ( $n = 5$ ; 17,9%) и 1 (3,6%) случай представлен паттерном В. Рецидив возник у 2 пациентов с IА стадией (паттерны С и А/С) после хирургического лечения в объеме эксцизионной биопсии без дополнительного проведения химио- или лучевой терапии через 2,5 мес и 3 года соответственно, в последнем случае также произошла смена паттерна на более неблагоприятный (А/С на С). Случаев трансформации в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому выявлено не было. На момент написания статьи все пациенты находились в ремиссии. Значимых различий между клиническими особенностями и течением болезни в случаях с различными гистологическими паттернами выявлено не было, вероятно, вследствие небольшого числа пациентов. В 2 случаях мы наблюдали изменение паттерна, в одном – на фоне химиотерапии, во втором – после хирургического лечения без химиотерапии. Продолжение исследования с накоплением и расширением когорты пациентов позволит выявить прогностическое значение паттернов у детей, что может стать одним из критериев будущей шкалы стратификации групп риска у детей в целях подбора терапии.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием, детские лимфомы, лимфома

Сенченко М.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (2): 111–120. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-111-120

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 29.01.2021  
Принята к печати 15.04.2021

## 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: dmitry.abramov@fcho-moscow.ru

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 29.01.2021

Accepted 15.04.2021

## Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma in children. Retrospective clinical and morphological analysis of the patients. One Center experience

M.A. Senchenko, D.S. Abramov, G.A. Nasirdinova, E.V. Volchkov, D.M. Kononov, N.V. Myakova

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

### Correspondence:

Dmitry S. Abramov,  
MD, pathologist, Pathology Department,  
Dmitry Rogachev National Medical  
Research Center of Pediatric Hematology,  
Oncology and Immunology, Ministry  
of Healthcare of the Russian Federation  
Address: 1 Samoy Mashela St.,  
Moscow 117997, Russia  
E-mail: dmitry.abramov@fccho-moscow.ru

Lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma (NLPHL) is a unique variant of Hodgkin's lymphoma (LH) with a relatively good prognosis. The tumor differs markedly from classic LH and is one of the forms B cell lymphoma. Despite the indolent course, it has a tendency to multiple and often late relapses. Microscopically, the tumor has 6 distinguishable morphological patterns. Despite the prevalence in all age groups, most of the original studies were performed among adult patients, while there are only several publications among the children's population. The aim of this study – retrospective analysis pediatric group of the NLPHL, evaluate the prognostic implication of histopathologic variants. Comparing our own data with another study groups. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Study was included the biopsies aged 3 to 18 years (median 10.5 years) of 28 patients with NLPHL from the archive by Department of Pathology Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology from 2014 to 2020. The tumor more commonly affects males (20 boys and 8 girls, male-female ratio, 2.5:1). Complete clinical information was available in 24 patients. The clonal molecular assays were performed in 2 cases of relapse/progression of the disease. The Fisher's exact test was used to compare and evaluate the statistical significance of the differences in groups of patterns. There were no significant differences between typical patterns and variants, probably due to the small number of the patients. Further research will create a predictive scale for stratification by the risk groups. In cases of poor response to therapy, there is a risk that the pattern will turn into a prognostically more unfavorable variant.

**Key words:** Hodgkin's lymphoma, nodular lymphocytic-predominant Hodgkin's lymphoma, childhood lymphomas, lymphoma

Senchenko M.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (2): 111–120.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-111-120

**Н**одулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием (НЛХЛП) – В-клеточная лимфома, которая исторически отнесена в группу ходжкинских лимфом (ЛХ), несмотря на особенности клинического течения, лечения и прогноза, а также заметные морфологические, иммуногистохимические отличия от классической ЛХ.

Согласно данным мировой литературы, распространенность заболевания составляет 5–10% среди всех случаев ЛХ [1], у детей – до 10–12% [2]. Пик заболеваемости приходится на 4–5-ю декаду и подростковый возраст, самый ранний возраст возникновения НЛХЛП, упоминаемый в литературе, – 2 года [3]. Соотношение лиц мужского пола к женскому – 3:1 [1]. В исследованиях, выполненных среди детской популяции, отмечается выраженное превалирование лиц мужского пола до 6,25:1 [4–6].

Клинические проявления НЛХЛП у детей не отличаются от таковых у взрослых, в большинстве случаев единственным симптомом является регионарное увеличение периферических лимфатических узлов преимущественно выше диафрагмы, что соответствует стадии I–II по Ann Arbor [4–9].

Кроме особенностей клинического течения НЛХЛП имеет морфологические и иммуногистохимические характеристики, которые отличают ее от классической ЛХ. При гистологическом исследовании НЛХЛП характеризуется нодулярным или диффузно-нодулярным ростом. Немногочисленные дискретно расположенные опухолевые крупные клетки с характерной морфологией, называемые в литературе «попкорн», или LP-клетки (клетки лимфоцитарного преобладания) расположены среди клеток

реактивного окружения, представленных мелкими Т- и В-лимфоцитами в различном соотношении, гистиоцитами и эпителиоидными клетками. Среди клеток микроокружения определяется компактная или выраженно деформированная, растянутая сеть фолликулярных дендритных клеток. Склероз стромы нехарактерен, может возникать в случае рецидива, в результате которого также отмечается распространение LP-клеток за пределы нодулей в межузловые пространства, развитие диффузного характера роста с исчезновением фолликулярной дендритной сети и изменение соотношения числа В- и Т-лимфоцитов в сторону увеличения клеточной популяции последних [1, 10–12].

При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании LP-клетки позитивны к анти-CD45, CD20, CD79a, PAX-5, BCL6, Bob1 и Oct2. Отмечается негативная реакция к анти-CD15 и CD30, в редких случаях может отмечаться слабая позитивная реакция, в 50% случаев – экспрессия клетками ЕМА [1]. Вокруг LP-клеток CD3/CD5/PD1-позитивные фолликулярные Т-хелперы формируют розеточные структуры [13, 14] (рисунки 1).

В зависимости от характера роста НЛХЛП имеет гетерогенную морфологическую картину. В 2003 г. Fan и соавт. провели исследование по сопоставлению морфологической картины с иммунофенотипом, результатом явилось условное разделение на 6 иммуноархитектурных паттернов – А, В, С, D, Е, F (рисунки 2) [11]. При дальнейшем изучении были установлены связь между паттерном роста и клиническим течением заболевания, прогностическое значение паттернов, влияние на риск развития прогрессии и рецидивов [2, 10–12], среди детей

## Рисунок 1

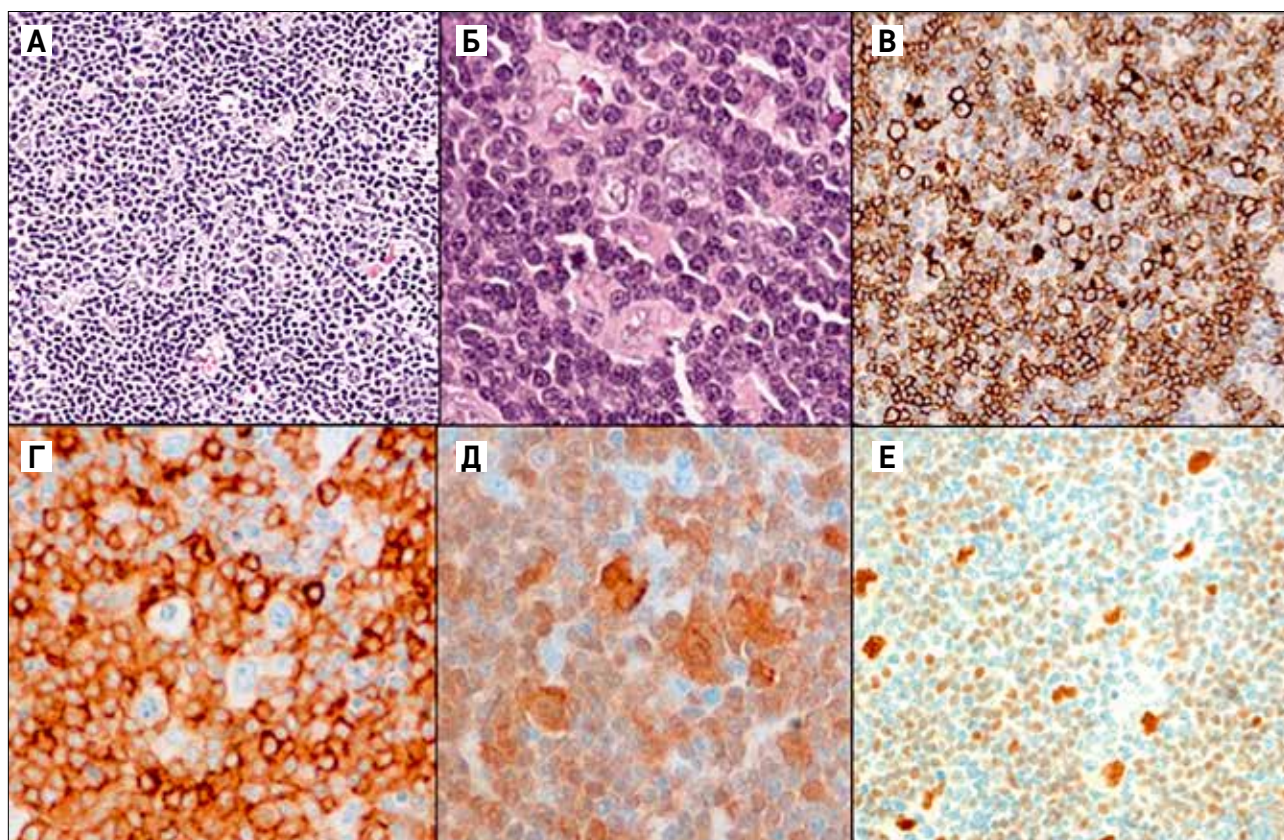
## Гистологические и ИГХ-признаки НЛХЛП

А – среди реактивного микроокружения, представленного мелкими лимфоцитами и эпителиоидными клетками, определяются крупные клетки со слабо эозинофильной цитоплазмой,  $\times 200$ ; Б – представлены крупные LP-клетки с умеренным количеством эозинофильной цитоплазмы, округлыми, везикулярными ядрами с неровными контурами, в которых просматриваются несколько эозинофильных ядрышек,  $\times 600$ ; В – ИГХ-исследование к анти-CD20, видны крупные позитивные LP-клетки, расположенные среди многочисленных реактивных, мелких В-лимфоцитов,  $\times 200$ ; Г – мелкие, CD3-позитивные Т-лимфоциты формируют розеточные структуры вокруг LP-клеток,  $\times 400$ ; Д, Е – LP-клетки позитивны при реакции к анти-BOB-1, OCT-2,  $\times 400$

## Figure 1

## Histological and immunohistochemical features of NLHLP

А – within the reactive microenvironment, presented by a small lymphocytes and epithelioid cells, large cells with a weakly eosinophilic cytoplasm (H&E stain  $\times 200$ ); Б – large LP cells with a moderate amount of eosinophilic cytoplasm, rounded, vesicular nuclei with irregular contours, in which several eosinophilic nucleoli are visible (H&E stain  $\times 600$ ); В – expression of CD20 shows large positive LP cells located among numerous reactive, small B lymphocytes (CD20, IHC,  $\times 200$ ); Г – reactive CD3-positive T lymphocytes form rosette-like structures around the LP cells (CD3, IHC,  $\times 400$ ); Д, Е – LP tumor cells are positive for anti-BOB-1, OCT-2 stain (BOB-1, OCT-2, IHC,  $\times 400$ )



аналогичная работа выполнена группой исследователей под руководством Shankar [2].

В целом пациенты со стадией I–II имеют хороший прогноз, 10-летняя выживаемость составляет 80% среди взрослой популяции [1]. В детской популяции описываются еще более высокие показатели общей выживаемости, достигающие 100%, что связано с более частым выявлением заболевания на ранних стадиях, а также малой медианой наблюдения в большинстве работ, выполненных среди детского населения [3, 6, 15]. В литературе описаны единичные случаи летального исхода в результате распространения и прогрессии заболевания у детей [4].

Немаловажное значение в стратификации прогноза и рисков имеет паттерн роста опухоли. Hartmann и соавт. оценили влияние гистопатологических вариантов на прогноз заболевания. Паттерны C, D, E, F ассоциированы с распространенной стадией заболевания (29,5% против 14,6%;  $p = 0,0012$ ) и более частым возникновением рецидивов (18,1%

против 6,5% за период 5 лет,  $p = 0,0009$ ). В соответствии с полученными результатами гистологический вариант представляет собой независимый прогностический фактор [10]. Среди детей влияние паттернов на течение и прогноз заболевания показано в исследовании Shankar и соавт., дети с атипичными паттернами (B, C, D, E, F) имели более распространенную стадию на момент манифестации и плохой ответ на проводимую терапию с более высоким риском развития рецидива [2].

Несмотря на благоприятную клиническую картину и хороший прогноз, опухоль часто рецидивирует. Ряд авторов в своих исследованиях публикуют случаи трансформации в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДКБКЛ) или богатую Т-лимфоцитами/гистиоцитами ДКБКЛ [16, 17]. Такой неблагоприятный исход, по разным данным, встречается с частотой от 7 до 12% при 10-летнем наблюдении и до 30% за 20 лет наблюдения среди взрослого населения [17].

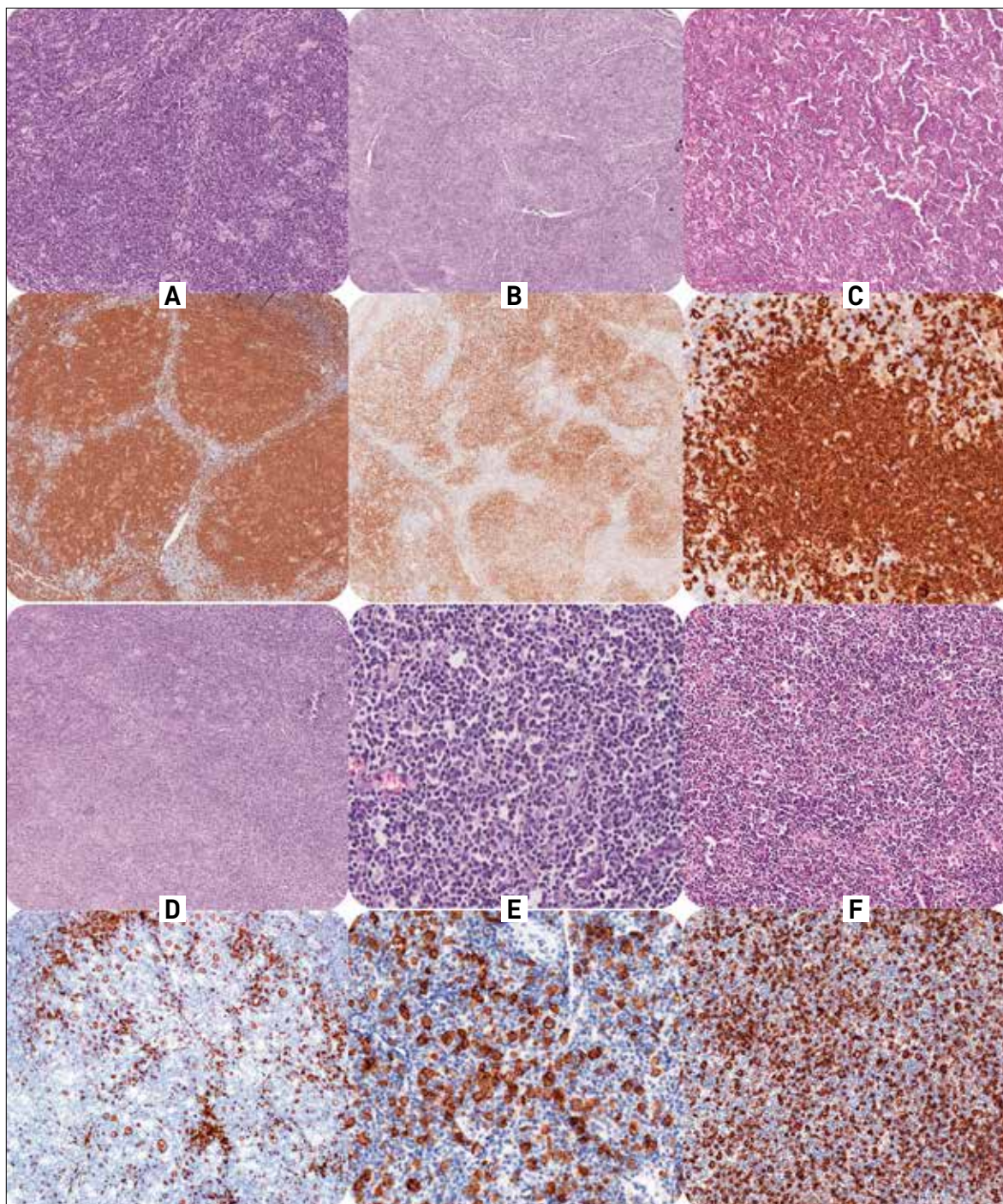


**Рисунок 2****Гисто- и иммуноархитектоника паттернов (ИГХ-реакция к анти-CD20)**

Паттерн А (классический, узловой, богатый В-лимфоцитами паттерн): крупные, хорошо различимые, округлые нодулы, которые состоят преимущественно из реактивных В-лимфоцитов, LP-клетки расположены в пределах нодулярных структур. Паттерн В (серпигинозный узловой паттерн): нодулы имеют неправильную, «змеевидную» форму, состоят преимущественно из реактивных В-лимфоцитов, LP-клетки расположены в пределах нодулярных структур. Паттерн С (узловой с преобладанием экстранодулярных LP-клеток): нодулярное строение сохраняется, большинство LP-клеток расположены в межнодулярных пространствах среди реактивных Т-лимфоцитов. Паттерн D (узловой богатый Т-лимфоцитами): просматривается нодулярное строение, нодулы состоят преимущественно из реактивных Т-лимфоцитов, LP-клетки имеют внутриузловую локализацию. Паттерн E (богатая лимфоцитами и гистиоцитами крупноклеточная В-крупноклеточная лимфома – лайк): диффузный характер роста, LP-клетки расположены среди реактивных Т-лимфоцитов и гистиоцитов. В-лимфоциты единичны. Паттерн F (диффузный, богатый В-лимфоцитами «изъеденный молью»): диффузный характер роста, преобладающей клеточной популяцией являются Т-лимфоциты, среди которых просматриваются многочисленные В-лимфоциты, не формирующие нодулярные структуры

**Figure 2****Histological and immunological architecture of the patterns (immunohistochemistry with CD20 antibody)**

Pattern A (classic, nodular, B-lymphocyte-rich pattern): large, well-defined, rounded nodules, which consist predominantly of reactive B-lymphocytes, LP cells are located within the nodular structures. Pattern B (serpiginous nodular pattern): nodules have an irregular, "serpentine" shape, consist mainly of reactive B-lymphocytes, LP cells are located within nodular structures. Pattern C (nodular with a predominance of extranodular LP cells): the nodular structure is preserved, the majority of LP cells are located in the internodular spaces among reactive T lymphocytes. Pattern D (nodular rich in T-lymphocytes): a nodular structure is visible, nodules consist mainly of reactive T-lymphocytes, LP cells have intra-nodal localization. Pattern E (lymphocyte and histiocyte-rich large B-cell lymphoma – like): diffuse growth pattern, LP cells are located among reactive T-lymphocytes and histiocytes. B-lymphocytes are rare. Pattern F (diffuse, rich in B-lymphocytes "moth-eaten"): diffuse nature of growth, the predominant cell population is T-lymphocytes, among which there are numerous B-lymphocytes that do not form nodular structures



Среди детской популяции, по данным литературы, случаи трансформации единичны [5].

На сегодняшний день продолжают исследования, направленные на поиск прогностического значения паттернов НЛХЛП. Большая часть оригинальных исследований выполнена в группах взрослого населения, тогда как среди детской популяции работы на данную тему единичны, несмотря на тот факт, что одним из пиков заболеваемости является подростковый возраст.

Целью нашего исследования стал анализ собственных наблюдений НЛХЛП у детей с проведением сравнительной оценки иммуноархитектурных паттернов и выявлением возможных взаимосвязей между видом паттерна и клиническим течением, прогнозом заболевания, а также сравнение собственных и мировых данных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

В исследовании ретроспективно проанализированы данные о 28 пациентах с верифицированным диагнозом НЛХЛП, выставленным в лаборатории патологической анатомии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2014 по 2020 г.

На основании данных сопроводительной документации и результатов исследования гистологических препаратов из архива отделения отобраны 28 пациентов с НЛХЛП: 20 мальчиков и 8 девочек в возрасте от 3 до 18 лет (медиана – 10,5 года).

Диагноз выставлен в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения 2016 г. с определением паттерна роста. Гистологические препараты доступны к пересмотру для каждого случая. Для диагностики использован метод рутинного гистологического исследования гематоксилином и эозином. В каждом из 28 представленных на исследование гистологических препаратов проведены реакции к анти-CD20, CD79a, PAX-5, CD30, OCT2, BOB1, EMA, CD23, CD3, CD5, Ki-67. В отдельных случаях использованы антитела к CD4, CD8, EBV (LMP1), CD68, PD1, зонд EBER *in situ* (Epstein-Barr Virus Encoded RNA by *in situ* Hybridization).

Полная клиническая информация была доступна у 24 пациентов, клиническую картину и стадию оценивали по анамнестическим и катанестическим данным выписок и историй болезни, стадия выставлялась в соответствии с классификацией Ann Arbor.

Определение клональных перестроек генов иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора

выполнялось с помощью высокопроизводительного секвенирования (next generation sequencing, NGS). Анализ полученных данных проводился с помощью оригинального метода, описанного ранее [18].

Для сравнения и оценки статистической значимости различий в группах паттернов (типичные паттерны A, B и варианты C, D, E, F) применялся точный тест Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении ретроспективного анализа 28 морфологически подтвержденных случаев НЛХЛП распространенность данного заболевания среди детской популяции составила 3,9% среди всех диагностированных случаев классической ЛХ, выявленных в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2014 по 2020 г. Средний возраст составил 11,5 года, медиана – 10,5 года, отношение лиц мужского пола к женскому – 2,5:1. Время от появления первых симптомов заболевания (увеличение лимфоузлов) до постановки диагноза составило от 1 мес до 6 лет.

У 6 (25%) пациентов на момент инициального обследования установлена I стадия заболевания, у 12 (50%) – II стадия, у 5 (20,8%) – III стадия, у 1 (4,2%) – IV стадия в соответствии с классификацией Ann Arbor. Отмечается заметное преобладание ранних стадий (I–II – 75%), среди которых поражение лимфатических узлов выше диафрагмы встречалось в 88,9% ( $n = 16$ ) случаев, ниже диафрагмы – в 11,1% ( $n = 2$ ).

Наиболее частым среди пациентов с ранними стадиями оказалось поражение лимфатических узлов головы и шеи, что встречалось в 10 (55,6%) из 18 случаев. В 2 (11,1%) случаях выявлено одиночное поражение паховых или подмышечных лимфатических узлов, в 1 (5,5%) – сочетанное поражение подвздошных, паховых и бедренных лимфатических узлов, остальные 5 (27,8%) случаев представлены поражением лимфатических узлов головы и шеи в сочетании с поражением подмышечных и лимфатических узлов средостения. Среди пациентов со стадией I–II поражение лимфатических узлов средостения при дополнительном инструментальном обследовании отмечалось в 2 (11,1%) случаях.

При инициальном обследовании III–IV стадия выявлена в 25% ( $n = 6$ ) случаев, с генерализованным поражением лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы, в том числе внутригрудных ( $n = 2$ ; 33,3%) и внутрибрюшных ( $n = 5$ , 83,3%), у 2 (33,3%) человек из этой группы также выявлены признаки экстранодального поражения с вовлечением в одном случае селезенки, во втором – костей



скелета (тел позвонков С7, Th7, 7-го ребра, костей таза).

У 62,5% ( $n = 15$ ) больных выявлено поражение 3 групп лимфатических узлов и более.

У 4 (16,7%) пациентов заболевание развивалось с признаками интоксикации (В-симптомы), 3 из них имели II стадию заболевания, 1 – I стадию.

У большей части ( $n = 20$ ) пациентов для оценки были доступны лабораторные данные (общий анализ крови, уровень общего белка, альбумина, лактатдегидрогеназы), изменение которых отмечалось лишь у 1 больного с IV стадией и генерализованным поражением лимфатических узлов и вовлечением в патологический процесс костей скелета (лейкоцитоз до  $12 \times 10^9/\text{л}$  с абсолютным нейтрофилезом).

После проведения гистологического и ИГХ исследований биопсийного материала НЛХЛП была разделена на иммуноархитектурные паттерны. Для оценки иммуноархитектурных паттернов были использованы моноклональные антитела к CD20, CD3, CD23, в результате чего при оценке первичного биопсийного материала были выявлены 4 из 6 описанных Fan и соавт. паттернов роста: классический узловой богатый В-лимфоцитами (паттерн А), серпигинозный узловой (паттерн В), узловой с преобладанием экстранодулярных LP-клеток (паттерн С) и диффузный богатый В-лимфоцитами паттерн (паттерн F), которые условно были разделены на так называемые типичные паттерны (А, В) и нетипичные, или гистопатологические, варианты (С, D, E, F). При сравнении этих 2 групп по различным категориям статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ) (таблица 1).

**Таблица 1**  
Сравнительная характеристика паттернов

Table 1  
A comparative analysis of the patterns

Показатель Parameter	Тип А/В, $n = 14$ (%) Type A/B, $n = 14$ (%)	Тип не-А/В, $n = 10$ (%) Type non-A/B, $n = 10$ (%)
Стадия ЛХ: The stage of LH:		
I	4 (28,6)	2 (20,0)
II	7 (50,0)	5 (50,0)
III	3 (21,4)	2 (20,0)
IV	0 (0)	1 (10,0)
III–IV	3 (21,4)	3 (30,0)
В-симптомы B symptoms	3 (21,4)	1 (10,0)
Поражение средостения Mediastinal involvement	1 (7,1)	2 (20,0)
$\geq 3$ лимфатических узлов $\geq 3$ lymph nodes	9 (57,1)	7 (70,0)
Экстранодальное поражение Extranodal involvement	1 (7,1)	1 (10,0)
Прогрессия Progression	1 (5,88)	
Рецидив Relapse	1 (5,88)	1 (10,0)

Среди выявленных паттернов отмечается преобладание типичных паттернов А/В и их сочетаний, которые были выявлены в 17 (60,7%) случаях, остальные 11 (39,3%) отнесены к гистопатологическим вариантам, представлены паттернами С и F и их различными вариациями (таблица 2).

У 2 пациентов при дальнейшем наблюдении произошла смена паттернов на более неблагоприятный вариант. В одном случае смена паттерна А/С на С произошла при возникновении рецидива спустя 3 года от окончания лечения (рисунок 3).

У второго пациента смена паттерна А/F на Е произошла на фоне плохого ответа на проводимую химиотерапию, по окончании которой была проведена повторная эксцизионная биопсия (рисунок 4). При молекулярно-генетическом исследовании опухолевого материала 2 паттернов общих клонов не выявлено.

В 17 случаях была выполнена трепанобиопсия, по результатам которой признаков опухолевого поражения костного мозга выявлено не было.

Проведение исследования неиммуофлуоресцентной гибридизации *in situ* с зондом EBER было возможно у 16 пациентов, во всех случаях получены отрицательные результаты.

Все 24 пациента достигли полной ремиссии после инициальной терапии, у 2 больных, в отношении которых хирургический метод лечения был использован как основной без дополнительного проведения химио- и лучевой терапии, возник рецидив спустя 2,5 мес и 3 года. После проведения химиотерапии оба пациента достигли полной ремиссии.

Продолжительность наблюдения после завершения лечения составила от 1 до 42 мес. За это время достоверных данных за рецидив или прогрессию заболевания ни у одного из пациентов не получено.

**Таблица 2**  
Распределение пациентов по морфологическим паттернам

Table 2  
The distribution of the patients by morphological patterns

Дополнительный паттерн Additional pattern	Основной паттерн Main pattern			
	A	B	C	D
A	$n = 10$ (62,5%)			
B	$n = 1$ (6,25%)	$n = 1$ (100%)		
C	$n = 3$ (18,75%)		$n = 4$ (66,7%)	$n = 1$ (20%)
D				
E				$n = 2$ (40%)
F	$n = 2$ (12,5%)		$n = 2$ (33,3%)	$n = 2$ (40%)
Всего Total	$n = 16$	$n = 1$	$n = 6$	$n = 5$

**Рисунок 3**

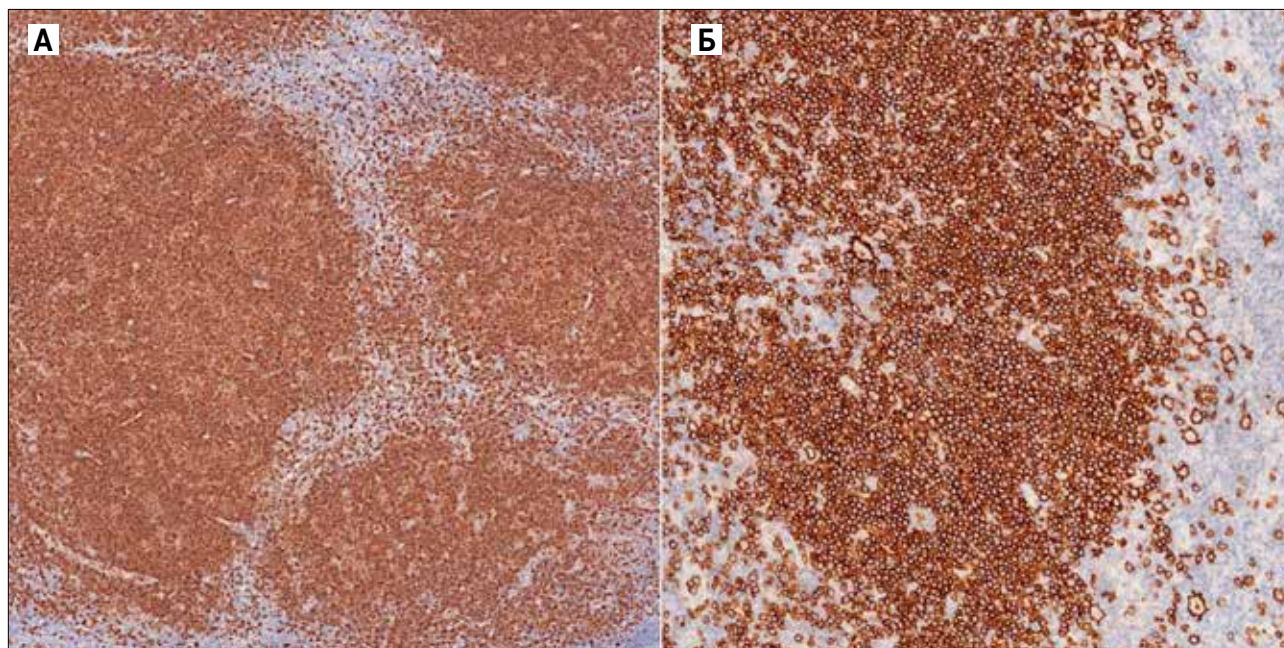
Морфологическая картина смены иммуноархитектурного паттерна при возникновении рецидива спустя 3 года после проведенного лечения в объеме эксцизионной биопсии, ИГХ-исследование к анти-CD20

А – паттерн А: клеточный инфильтрат нодулярного вида, LP-клетки расположены внутри узлового образования среди большого количества мелких реактивных В-лимфоцитов (CD20, ИГХ-исследование,  $\times 200$ ); Б – паттерн С: отмечается нодулярное строение, LP-клетки расположены преимущественно в междоулярных пространствах среди мелких, реактивных Т-лимфоцитов (CD20, ИГХ-исследование,  $\times 200$ )

**Figure 3**

A morphological picture revealing a change of immunoarchitectural pattern in a patient who relapsed 3 years after treatment (an excisional biopsy), CD20 immunohistochemistry

A – pattern A: nodular cell infiltrate, LP cells inside of the nodal formation among a number of small reactive B-lymphocytes (CD20, IHC,  $\times 200$ ); Б – pattern C: nodular structure is noted, LP cells are located mainly in internodular spaces among small, reactive T-lymphocytes (CD20, IHC,  $\times 200$ )

**Рисунок 4**

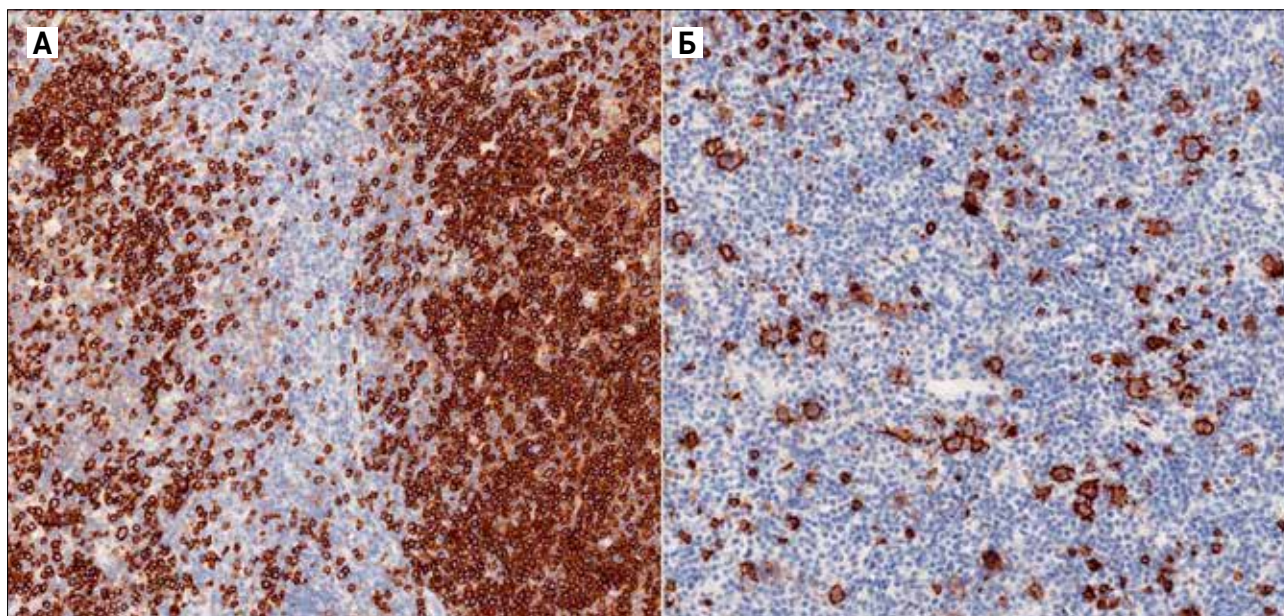
Морфологическая картина смены иммуноархитектурного паттерна на фоне проводимой химиотерапии, ИГХ-исследование к анти-CD20

А – первичная биопсия, паттерн А/Ф: паттерн А (справа) представлен структурами нодулярного вида, в пределах которых расположены LP-клетки, в паттерне Ф (слева) отмечается стирание нодулярного строения с тенденцией к диффузному росту, уменьшение числа реактивных В-лимфоцитов с неупорядоченным расположением LP-клеток среди мелких лимфоцитов; Б – рецидив, паттерн Е: выраженная деплеция мелких В-лимфоцитов, крупные CD20-позитивные LP-клетки расположены среди Т-клеточного инфильтрата

**Figure 4**

A morphological picture revealing a change of immunoarchitectural pattern associated with chemotherapy, CD20 immunohistochemistry

А – primary biopsy, pattern A/F: pattern A (right) is represented by nodular structures within which LP cells are located, pattern F (left) shows erasure of the nodular structure with a tendency to diffuse growth, a decrease in the number of reactive B-lymphocytes with a disordered arrangement of LP cells among small lymphocytes; Б – relapse, pattern E: Low number of small B-lymphocytes, large CD20-positive LP cells located among the T-cells





## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе мировой литературы выявлено, что пациенты с НЛХЛП значительно чаще имеют локализованную стадию на момент постановки диагноза, чем пациенты с классической ЛХ. Так, например, в исследовании немецкой группы по изучению ЛХ (GHSg) 63% пациентов с НЛХЛП манифестировали I–II стадией и не имели факторов риска, тогда как в случаях с классической ЛХ ранняя стадия и отсутствие неблагоприятных факторов риска выявлены лишь в 22% случаев [19]. У детей заболевание также выявляется на ранних стадиях. В исследовании Shankar и соавт. среди детской популяции 54 (90%) из 60 человек при инициальном обследовании имели раннюю стадию [2], в исследовании Hall и соавт. – 35 (83%) из 42 [4]. В исследовании Pellegrino и соавт. в 88,9% случаев дети на момент постановки диагноза имели стадию I–II [6]. В нашем исследовании 18 (75%) из 24 пациентов имели стадию I–II. Более высокая частота встречаемости ранних стадий у детей в сравнении с взрослыми, вероятно, обусловлена своевременным обращением в лечебно-профилактическое учреждение по поводу длительно существующей лимфаденопатии, не дожидаясь появления системных симптомов.

В-симптомы редко встречаются у пациентов с НЛХЛП. В исследовании Karayalcin и соавт. В-симптомы на момент инициального обследования обнаружены у 4 (15,4%) из 26 пациентов [15], в работе Hall и соавт. системные симптомы выявлены лишь у 1 (2,4%) пациента с III стадией [4]. Тогда как в исследовании Mauz-Korholz и соавт. В-симптомы не выявлялись ни у одного из 58 пациентов [5], что отличается от данных, полученных в нашем исследовании, где у 4 (16,7%) из 24 больных выявлены В-симптомы при первичном обследовании. Различие полученных данных может быть результатом недостаточного обследования пациентов, у которых также могло быть сопутствующее инфекционное заболевание.

Выявление вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) не является редкостью для классической ЛХ, однако нехарактерно для НЛХЛП. Тем не менее в исследовании Ниртманн и соавт. в когорте из 145 детей выявлено 5 (3,7%) случаев НЛХЛП с наличием ВЭБ [20], но при этом отсутствует информация о первичном иммунном статусе. В нашей когорте ВЭБ-позитивные случаи не выявлены.

Многими исследователями описывается взаимосвязь между видом паттерна и клиническим течением, прогнозом заболевания. Шесть известных паттернов исследователи делят на 2 группы, паттерны А, В относят к типичным паттернам с благоприятным клиническим течением. Остальные – к гистопатоло-

гическим вариантам, которые имеют более распространенную стадию при клинической манифестации, чаще рецидивируют и имеют неблагоприятный прогноз. Между этими 2 группами были выявлены статистически значимые различия [2, 10, 11]. При сравнении 2 групп паттернов в нашем исследовании статистически значимых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ), что, вероятно, обусловлено малой группой пациентов (таблица 1). Единственный пациент с IV стадией и генерализованной лимфаденопатией, множественными поражениями костей и изменениями в общем анализе крови при гистологическом исследовании имел паттерн F.

Самым частым и наиболее благоприятным видом паттерна из 6 описанных является паттерн А, который в исследовании Shankar и соавт. определялся в 47 (78%) из 60 случаев [2]. В нашем исследовании паттерн А выявлен в 16 (52%) из 28 случаев. Среди гистопатологических вариантов в том же исследовании наиболее часто встречался паттерн Е (54%) [2], среди нашей группы пациентов при инициальной биопсии он выявлен не был, наиболее частым вариантом оказался паттерн С ( $n = 6$ ; 54,5%), остальные 5 случаев представлены паттерном F.

В случаях рецидива имеется риск распространения заболевания. Так, в исследовании Hall и соавт. у 2 из 6 пациентов с рецидивом выявлена IV стадия, при инициальном обследовании у одного была установлена IA стадия, у второго – III [4]. В нашем исследовании рецидив возник у 2 пациентов с IA стадией, у одного спустя 2,5 мес после проведенного лечения, у другого через 3 года. Рецидив у первого пациента был представлен IA стадией, а у второго – распространенным процессом с поражением костей, IVB стадия. Стоит отметить, что этим 2 пациентам выполнено хирургическое лечение в объеме экзизионной биопсии без проведения дополнительной химио- или лучевой терапии. На наш взгляд, развитие столь раннего рецидива в первом случае связано с недостаточным обследованием пациента после установления диагноза. В случае позднего рецидива распространение заболевания может быть связано с несвоевременным оказанием медицинской помощи, так как после выявления увеличенного пахового лимфатического узла справа дальнейшее дообследование и лечение было проведено лишь спустя полгода, когда уже присоединились системные симптомы.

Кроме риска распространения заболевания существует вероятность трансформации НЛХЛП в ДКБКЛ, что описано крайне редко у детей. В исследовании Mauz-Körholz и соавт. среди 58 детей у 1 ребенка с IIIA стадией произошла трансформация НЛХЛП в ДКБКЛ спустя 10 лет от момента постановки инициального диагноза [5]. Группой исследователей под руководством L. Couronne описан случай ребенка



16 лет с генерализованной лимфаденопатией, В-симптомами, поражением средостения и костного мозга. При гистологическом исследовании был установлен диагноз «НЛХЛП с признаками прогрессии в богатую Т-лимфоцитами/гистиоцитами ДКБКЛ». На фоне проведения консолидирующей терапии возник первый рецидив (морфология, аналогичная при гистологическом исследовании), после проведения аутотрансплантации костного мозга развился второй рецидив с генерализованной лимфаденопатией и поражением костного мозга. Была проведена аллогенная трансплантация костного мозга от неродственного донора, на момент выхода статьи пациент находится в полной ремиссии в течение 29 мес с момента ее проведения [21]. Наличие в биоптате одновременно очагов НЛХЛП и зон диффузного роста ДКБКЛ может служить поводом к рассмотрению этих нозологий в едином ключе, т. е., возможно, ДКБКЛ, в частности богатая Т-лимфоцитами/гистиоцитами ДКБКЛ, и НЛХЛП являются звеньями одного процесса. В нашем исследовании случаев трансформации выявлено не было, что может быть обусловлено коротким периодом наблюдения после завершения лечения (от 1 до 42 мес). Тем не менее у 1 пациента на фоне проводимой терапии при повторной биопсии выявлена смена паттерна А/В на паттерн Е, который имеет тот же морфологический вид, что и богатая Т-лимфоцитами/гистиоцитами ДКБКЛ. При проведении генетического исследования клонального состава опухолевого материала 2 разных паттернов не было найдено общих клонов, что может быть объяснено малым количеством опухолевого материала в исследуемом образце при значительном содержании лимфоцитарного микроокружения или появлением соматических гипермутаций в CDR3 (complementarity-determining regions), описанных ранее при зрелоклеточных лимфомах [22, 23]. В

целях достоверного изучения клональной связи 2 опухолей необходимо проведение изолированной микродиссекции опухолевых клеток НЛХЛП 2 образцов для последующего молекулярно-генетического анализа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования статистически значимых различий между клиническим течением у пациентов с типичными паттернами и вариантами не было выявлено, что, скорее всего, обусловлено малым числом пациентов в выборке. Дальнейшее исследование с увеличением группы пациентов позволит уточнить значение морфологического паттерна для формирования прогностической шкалы и стратификации пациентов на группы в целях выбора оптимального лечения, которых на сегодняшний день для детей с НЛХЛП не существует.

Учитывая то, что при плохом ответе на терапию или рецидиве существует риск перехода паттерна в прогностически более неблагоприятный вариант или ДКБКЛ, рекомендуется проведение повторной эксцизионной биопсии.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

Senchenko M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9921-5620>

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

Nasirdinova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4978-0496>

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

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

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

## Литература

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. World Health Organization classification of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2017. Pp. 323–325.
2. Shankar A.G., Kirkwood A.A., Hall G.W., Hayward J., O'Hare P., Ramsay A.D. Childhood and Adolescent nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma – A review of clinical outcome based on the histological variants. Br J Haematol 2015; 171 (2): 254–62. DOI: 10.1111/bjh.13540. Epub 2015 Jun 2.
3. Murphy S.B., Morgan E.R., Katzenstein H.M., Kletzel M. Results of little or no treatment for lymphocyte-predominant Hodgkin disease in children and adolescents. J Pediatr Hematol Oncol 2003; 25 (9): 684–7. DOI: 10.1097/00043426-200309000-00003. PMID: 12972802.
4. Hall G.W., Katzlakis N., Pinkerton C.R., Nicolin G., Ashley S., Shankar A., et al. Outcome of children with nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma – a Children's Cancer and Leukaemia Group report. Br J Haematol 2007; 138 (6): 761–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06736.x
5. Mauz-Körholz C., Gorde-Grosjean S., Hasenclever D., Shankar A., Dörffel W., et al. Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma-experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma. Cancer 2007; 110 (1): 179–85.
6. Pellegrino B., Terrier-Lacombe M.J., Oberlin O., Leblanc T., Perel Y., Bertrand Y., et al. Study of the French Society of Pediatric Oncology. Lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma in children: therapeutic abstention after initial

- lymph node resection--a Study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2003; 21 (15): 2948–52.
7. Mauz-Körholz C., Lange T., Hasenclever D., Burkhardt B., Feller A.C., Körholz D., et al. Pediatric Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma: Treatment Recommendations of the GPOH-HD Study Group. *Klin Padiatr* 2015; 227 (6–7): 314–21.
  8. Shankar A., Hall G.W., Gorde-Grosjean S., Hasenclever D., Leblanc T., Hayward J., et al. Treatment outcome after low intensity chemotherapy [CVP] in children and adolescents with early stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma - an Anglo-French collaborative report. *Eur J Cancer* 2012; 48 (11): 1700–6.
  9. Shankar A.G., Kirkwood A.A., Depani S., Bianchi E., Hayward J., Hall G.W., et al. Relapsed or poorly responsive nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma in children and adolescents – a report from the United Kingdom's Children's Cancer and Leukaemia Study Group. *Br J Haematol* 2016; 173 (3): 1–31.
  10. Hartmann S., Eichenauer D.A., Plütschow A., Mottok A., Bob R., 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): 4246–52; quiz 4292. DOI: 10.1182/blood-2013-07-515825. Epub 2013 Oct 7.
  11. Fan Z., Natkunam Y., Bair E., Tibshirani R., Warnke R.A. Characterization of variant patterns of nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma with immunohistologic and clinical correlation. *Am J Surg Pathol* 2003; 27 (10): 1346–56. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318165b0d6
  12. Gloghini A., Bosco A., Ponzoni M., Spina M., Carbone A. Immunoarchitectural patterns in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: pathologic and clinical implications. *Expert Rev Hematol* 2015; 8 (2): 217–23.
  13. Nam-Cha S.H., Roncador G., Sanchez-Verde L., Montes-Moreno S., Acevedo A., Domínguez-Franjo P., et al. PD-1, a follicular T-cell marker useful for recognizing nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2008; 32 (8): 1252–7. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318165b0d6. PMID: 18594468.
  14. Churchill H.R., Roncador G., Warnke R.A., Natkunam Y. Programmed death 1 expression in variant immunoarchitectural patterns of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: comparison with CD57 and lymphomas in the differential diagnosis. *Hum Pathol* 2010; 41 (12): 1726–34. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.05.010. Epub 2010 Sep 9. PMID: 20825974.
  15. Karayalcin G., Behm F.G., Gieser P.W., Kung F., Weiner M., Murphy S.B., et al. Lymphocyte predominant Hodgkin disease: clinico-pathologic features and results of treatment – the Pediatric Oncology Group experience. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29 (6): 519–25. DOI: 10.1002/(sici)1096-911x(199712)29:6<519::aid-mpo1>3.0.co;2-n
  16. Biasoli I., Stamatoullas A., Meignin V., Delmer A., Reman O., Morschhauser F., et al. Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a long-term study 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 (3): 631–9. DOI: 10.1002/cncr.24819
  17. Xing K.H., Connors J.M., Mansour M.A., Gascoyne R.D. The outcome of advanced stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) compared to classical Hodgkin lymphoma (CHL): a matched pair analysis. *ASH Annual Meeting* 2012 (abstract 1531).
  18. Комков А.Ю., Мирошниченко А.М., Ольшанская Ю.В., Мякова Н.В., Дьяконова Ю.Ю., Минервина А.А. и др. Детекция перестроек иммуноглобулиновых генов при острых лимфобластных лейкозах с использованием высокопроизводительного секвенирования нового поколения. *Гематология и трансфузиология* 2016; 61 (4): 200–4.
  19. Nogová L., Reineke T., Josting A., Müller-Hermelink H.K., Eich H.T., Behringer K., et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma--comparison of outcomes. *Eur J Haematol Suppl* 2005; (66): 106–10. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2005.00462.x. PMID: 16007877.
  20. Huppmann A.R., Nicolae A., Slack G.W., Pittaluga S., Davies-Hill T., Ferry J.A., et al. EBV may be expressed in the LP cells of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) in both children and adults. *Am J Surg Pathol* 2014; 38 (3): 316–24. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000107
  21. Couronné L., Schneider P., Picquet J.M., Laberge S., Bastard C., Vanier J.P. Refractory nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma transformed to T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma in an adolescent: salvage therapy with allogeneic bone marrow transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30 (12): 959–62. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31818a9564. PMID: 19131792.
  22. Xu-Monette Z.Y., Li J., Xia Y., Crossley B., Bremel R.D., Young K.H., et al. Immunoglobulin somatic hypermutation has clinical impact in DLBCL and potential implications for immune check point blockade and neoantigen-based immunotherapies. *J Immunother Cancer* 2019; 7 (1): 272. DOI: 10.1186/s40425-019-0730-x. PMID: 31640780; PMCID: PMC6806565.
  23. Dunn-Walters D., Thiede C., Alpen B., Spencer J. Somatic hypermutation and B-cell lymphoma. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356 (1405): 73–82. DOI: 10.1098/rstb.2000.0751. PMID: 11205334; PMCID: PMC1087694.