

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-25-36

Влияние иммуноархитектурных паттернов на клиническую презентацию и ответ на проводимую терапию у детей при нодулярной лимфоме Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием

М.А. Сенченко, Д.С. Абрамов, Н.В. Мякова, Д.М. Коновалов

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

В последние годы произошла смена взглядов в сторону деэскалации терапии для ранних стадий нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием (НЛХЛП), которая позволяет уменьшить частоту отдаленных эффектов химио- и лучевой терапии, при этом сохранив ее эффективность. Пациентам с I стадией достаточным является проведение хирургического лечения в объеме эксцизионной биопсии. В случае невозможности достижения полной ремиссии хирургическим методом и пациентам со II стадией назначают низкодозовую химиотерапию в объеме 3 курсов CVP (циклофосфамид, винбластин, преднизолон). В части случаев отмечается неполный ответ на проводимую терапию с последующей прогрессией основного заболевания. С учетом этого на сегодняшний день продолжается поиск факторов неблагоприятного клинического течения НЛХЛП, одним из которых может являться иммуноархитектурный паттерн. Цель нашей работы – сравнение клинических характеристик, особенностей ответа на проводимую терапию и частоты развития рецидива в зависимости от типа иммуноархитектурного паттерна. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В исследование включены 49 пациентов (39 мальчиков и 10 девочек) в возрасте от 2 до 18 лет (медиана 10 лет) с установленным диагнозом НЛХЛП, которые с учетом гистологической картины были разделены на 2 группы: типичные паттерны ($n = 21$, 42,9%) и атипичные паттерны ($n = 28$, 57,1%). При сравнении 2 групп использовался точный критерий Фишера. Ранняя стадия (I–II) на момент манифестации заболевания была установлена у 33 пациентов, стадия III – у 14, стадия IV – у 2 детей с поражением печени и легких в одном случае и костей – во втором. Существенных различий в клинической картине (стадия, В-симптомы, поражение лимфатических узлов средостения и внутрибрюшных) между 2 группами паттернов выявлено не было за исключением наличия массивного поражения (≥ 6 см) лимфатических узлов ($p = 0,0064$). Была отмечена более высокая частота неполного ответа на проводимую терапию и прогрессии в группе атипичных паттернов (типичный: $n = 1/21$, 4,8% vs атипичный: $n = 14/28$, 50%; $p = 0,00061$). Также наблюдалась более высокая частота развития рецидива в группе атипичных паттернов (типичный: $n = 1/21$, 4,8% vs атипичный: $n = 5/28$, 17,9%; $p = 0,219$). Общая выживаемость составила 100% при медиане наблюдения 28 (3–108) мес. Таким образом, в нашем исследовании была выявлена более высокая частота неблагоприятных исходов у пациентов с атипичными паттернами НЛХЛП в сравнении с группой пациентов с типичными паттернами. Необходимо дальнейшее изучение прогностического значения иммуноархитектурных паттернов, которые могут стать одним из критериев стратификационной шкалы риска при распределении на терапевтические группы пациентов с НЛХЛП.

Ключевые слова: нодулярная лимфома Ходжкина, лимфоцитарное преобладание, ранняя стадия, эксцизионная биопсия, иммуноархитектурный паттерн

Сенченко М.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (1): 25–36. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-25-36

The impact of immunoarchitectural patterns on clinical presentation and response to therapy in children with nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma

M.A. Senchenko, D.S. Abramov, N.V. Myakova, D.M. Kononov

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

In recent years, there has been a trend towards de-escalation of therapy in patients with early stages of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) which enables reduction in the frequency of late effects of chemo- and radiation therapy while still maintaining their effectiveness. Patients with stage I NLPHL only require excisional biopsy of lymph nodes. If complete remission cannot be achieved by surgery alone or if patients have stage II NLPHL, 3 cycles of low-dose CVP (cyclophosphamide, vinblastine, prednisolone) chemotherapy are administered. In some cases, patients show incomplete response to therapy with subsequent progression of the disease. Hence, the search for factors of unfavorable clinical course of NLPHL still continues, with an immunoarchitectural pattern potentially being one of them. Here, we aimed to compare clinical features, treatment responses and relapse rates in patients with NLPHL based on the type of an immunoarchitectural pattern. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. In our study, we included a cohort of 49 patients (39 boys, 10 girls) aged 2 to 18 years (median age: 10 years) with diagnosed NLPHL who were divided into 2 groups based on

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России

Поступила 27.04.2023
Принята к печати 16.01.2024



EDN: BFMXPI

Контактная информация:

Сенченко Мария Анатольевна,
аспирант, младший научный сотрудник
отдела клинической патологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: mariya.senchenko@fccho-moscow.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 27.04.2023
Accepted 16.01.2024

Correspondence:

Maria A. Senchenko,
a postgraduate student, a junior researcher
at the Department of Clinical Pathology of the
Dmitry Rogachev National Medical Research
Center of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology, Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: mariya.senchenko@fccho-moscow.ru

histological features of the disease: typical patterns ($n = 21$, 42.9%) and atypical patterns ($n = 28$, 57.1%). The two groups were compared using the exact Fisher test. Thirty-three patients had early stage I–II disease at baseline, 14 patients had stage III disease, and 2 patients were diagnosed with stage IV lymphoma affecting the liver and lungs in one case and bones in the other. Clinical characteristics (such as disease stage, B symptoms, the involvement of mediastinal and intra-abdominal lymph nodes) didn't vary much between the groups, the only exception being the presence/absence of bulky disease (≥ 6 cm) ($p = 0.0064$). A higher rate of partial response to therapy and disease progression frequency were revealed in the group of atypical patterns (typical: $n = 1/21$, 4.8% vs atypical: $n = 14/28$, 50%; $p = 0.00061$). This group was also characterized by a higher relapse rate (typical patterns: $n = 1/21$, 4.8% vs atypical: $n = 5/28$, 17.9%; $p = 0.219$). The overall survival rate was 100%, with a median follow-up of 28 (3–108) months. In our study, we revealed a higher incidence of adverse outcomes in the patients with atypical NLPHL patterns compared to the group with typical patterns. The prognostic value of immunoarchitectural patterns needs to be explored more thoroughly, as they have the potential to become one of the criteria for risk stratification of patients with NLPHL.

Key words: nodular Hodgkin lymphoma, lymphocyte predominance, early stage, excisional biopsy, immunoarchitectural pattern

Senchenko M.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (1): 25–36.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-25-36

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием (НЛХЛП) – это индолентная В-клеточная лимфома, которая происходит из активных герминативных центров лимфоидных фолликулов и наиболее часто поражает периферические лимфатические узлы (ЛУ) [1–7].

Несмотря на свои клинические, морфологические, иммуногистохимические и генетические особенности, НЛХЛП на сегодняшний день включена в группу лимфом Ходжкина (ЛХ) [8]. Частота встречаемости НЛХЛП у детей, по разным данным, составляет от 5 до 10% всех ЛХ [9–13].

До недавнего времени у пациентов с НЛХЛП и с классической ЛХ (кЛХ) применялись одинаковые терапевтические подходы [12, 14–22]. Пациенты получали химиотерапию с дальнейшим проведением лучевой терапии (ЛТ). Все это повышало риск возникновения отдаленных побочных эффектов, самыми серьезными из которых являются развитие второй опухоли, нарушения кроветворения, патологии со стороны сердечно-сосудистой системы и легких, гипотиреоз [15, 18, 20, 23–27]. Особенно это актуально у детей, учитывая длительную продолжительность жизни после проведенной терапии.

В настоящее время большинство исследователей стараются снизить необходимость проведения ЛТ и химиотерапевтическую нагрузку у детей с кЛХ. Для этого изучаются различные прогностические факторы, позволяющие выделить группу низкого риска развития рецидива и уменьшить для нее интенсивность терапии. Тот же подход применим к пациентам с ранними стадиями НЛХЛП, особенно учитывая индолентное течение заболевания и риск развития поздних побочных эффектов.

Основной целью дезэскалации терапии является снижение ее токсичности при сохранении эффективности. В настоящее время хирургический метод лечения как основной может применяться у пациентов с I стадией без дальнейшего применения химиотерапии и ЛТ при подтверждении полной ремиссии (ПР) по результатам проведенной компьютерной томографии (КТ) или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)/КТ. Низкодозовая химиотерапия

(3 курса СVP: циклофосфамид, винбластин, преднизолон) применяется у пациентов со II стадией, а также при наличии остаточной опухоли после проведенного хирургического лечения у пациентов с I стадией [28].

Однако, несмотря на общий благоприятный прогноз, для НЛХЛП характерны частые рецидивы с возможным риском развития диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДКБКЛ) в исходе [29–31]. В связи с этим некоторые авторы высказывают опасения в отношении уменьшения интенсивности проводимой терапии и в особенности применения хирургического метода как основного. В их работах было показано развитие более продвинутой стадии заболевания при возникновении рецидива у некоторых пациентов с ранней стадией после проведенного хирургического лечения без дополнительной химиотерапии или ЛТ [32, 33].

При изучении морфологических особенностей НЛХЛП были выделены 6 иммуноархитектурных паттернов, которые разделены на 2 группы: типичные и атипичные паттерны [34]. В части работ, выполненных преимущественно во взрослой популяции, показано, что у пациентов с атипичными паттернами чаще отмечаются неблагоприятное клиническое течение, инициально продвинутая стадия, плохой ответ на проводимую терапию, частое развитие рецидивов по сравнению с пациентами с типичными паттернами [35–38]. В детской популяции данные работы единичны [39–41].

Принимая во внимание смену взглядов в лечении пациентов с НЛХЛП, необходимо дальнейшее изучение прогностического значения иммуноархитектурных паттернов как возможного предиктора неблагоприятного течения заболевания, в частности плохого ответа на терапию. Этот фактор может стать в будущем одним из критериев стратификационной шкалы риска при делении пациентов на терапевтические группы.

В настоящей статье рассмотрено прогностическое значение иммуноархитектурных паттернов у детей с НЛХЛП, их влияние на клиническую презентацию, ответ на проводимую терапию и риск развития рецидива.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Исследование носит ретроспективный характер и включает 49 пациентов с НЛХЛП в возрасте от 2 до 18 лет, диагноз которым был установлен в патологоанатомическом отделении НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2014 г. по 2021 г. включительно. Все случаи были пересмотрены в целях установления 1 из 6 иммуноархитектурных паттернов в соответствии с классификацией Fan [34], которые в дальнейшем были разделены на 2 группы: типичные (A, B) и атипичные (C, D, E, F) паттерны/варианты. Во всех случаях было выполнено иммуногистохимическое исследование с анти-CD20, CD79a, BCL6, CD30, PAX-5, OCT2, BOB-1, EMA, CD15, CD30, CD3, PD1, CD23, EBV. Оценка иммуноархитектурных паттернов проводилась при иммуногистохимическом исследовании с анти-CD20 и OCT2. При распределении на группы учитывался не только основной, преобладающий паттерн, но и минорная фракция. При обнаружении в составе типичных паттернов минорной фракции атипичного варианта случай был отнесен в группу атипичных паттернов.

Клиническая информация и лечение

Клиническая информация была доступна у всех пациентов. Стадия была выставлена по результатам КТ или ПЭТ/КТ в соответствии с классификацией Ann Arbor в 48 случаях, в 1 случае – на основании физического осмотра и ультразвукового исследования [42]. Массивное поражение было охарактеризовано как поражение одиночного ЛУ или конгломерата сливающихся ЛУ, размер которых ≥ 6 см в наибольшем измерении.

Из 49 пациентов 19 (39%) получили терапию в соответствии с протоколами GPOH-HD-2002, GPOH-HD-2003 с применением ОЕРА (винкристин, этопозид, преднизолон, доксорубин) ± COPDAC (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, дакарбазин) с или без ЛТ. Из 49 пациентов 15 (31%) получили от 2 до 4 курсов CVP (циклофосфамид, винбластин, преднизолон) в соответствии с протоколом EuroNet-PHL-LP1 [28], 4 человека из этой группы с IIIA стадией получили комбинированную терапию с добавлением ритуксимаба. У 6 (12%) пациентов с I стадией основным методом лечения был хирургический в объеме эксцизионной биопсии и, наконец, 9 (18%) пациентов с преимущественно продвинутой стадией получили различные режимы полихимиотерапии (таблица 1).

Во всех случаях развития рецидива была проведена биопсия с последующим гистологическим исследованием.

Таблица 1
Основные клинико-эпидемиологические характеристики пациентов, включенных в исследование (n = 49)

Параметр Parameter	Значение Value
Возраст, медиана (размах), годы Age, median (range), years	10 (2–18)
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	39 (79,5) 10 (20,5)
Гистология, n (%): Histology, n (%): типичные паттерны typical patterns атипичные паттерны atypical patterns	21 (42,9) 28 (57,1)
Стадия, n (%): Stage, n (%): I II III IV поражение средостения mediastinal involvement поражение внутрибрюшных ЛУ intra-abdominal lymph node involvement поражение костного мозга bone marrow involvement	14 (28,6) 19 (38,8) 14 (28,6) 2 (4,1) 9 (18,4) 10 (20,4) 0 (0)
Первая линия терапии, n (%): First-line therapy, n (%): хирургическое вмешательство surgery CVP ± R ОЕРА/COPDAC другие other chemotherapy regimens	6 (12,2) 15 (30,6) 19 (38,8) 9 (18,4)
Ответ на терапию первой линии, n (%): Response to first-line therapy, n (%): ПР/неподтвержденная ПР complete remission (CR)/unconfirmed CR частичная ремиссия partial remission прогрессия progressive disease	35 (71,4) ¹ 12 (24,5) 4 (8,2) ²

Примечание. ¹ – в том числе 2 человека, которым не была выполнена постоперационная КТ или ПЭТ/КТ, а ремиссия установлена на основании проведенного физического осмотра и ультразвукового исследования; ² – в 2 случаях прогрессия возникла спустя 2,5 и 3 мес с момента достижения неподтвержденной ПР и частичной ремиссии соответственно, еще в 2 случаях – на фоне проведения первой линии терапии.
Notes. ¹ – including 2 patients who did not have postoperative computed tomography (CT) or positron emission tomography (PET/CT) scans and remission was established by physical and ultrasound examinations; ² – 2 patients developed progressive disease 2.5 and 3 months after achievement of unconfirmed CR and partial remission, respectively; another 2 patients developed progressive disease during the first-line treatment.

Оценка ответа

Оценка ответа проводилась по данным КТ или ПЭТ/КТ в конце проведенного лечения. При планировании консолидирующей ЛТ после всех блоков химиотерапии оценка ответа с установлением полной, полной неподтвержденной, частичной ремиссии или прогрессии заболевания проводилась перед ее выполнением. Определение статуса ответа проводилось в соответствии с протоколом. ПР устанавливалась при наличии остаточной опухоли ≤ 5% от объема первичной опухоли и ≤ 2 мл. Неподтвержденная ПР устанавливалась в случаях отсутствия ПР и объема остаточной опухоли ≤ 25% от первичной опухоли или объема остаточной опухоли ≤ 2 мл. Парциальная ремиссия устанавливалась при отсут-

ствии ПР и неподтвержденной ПР, объеме остаточной опухоли $\leq 50\%$ от первичной опухоли или остаточном объеме опухоли ≤ 5 мл. Рефрактерность устанавливалась при отсутствии ПР, неподтвержденной ПР или парциальной ремиссии и при отсутствии прогрессии. Прогрессия устанавливалась при увеличении объема опухоли более чем на 25% от объема первичной опухоли, а также в случаях возникновения рецидива в течение первых 3 мес с момента проведения эксцизионной биопсии (при хирургическом лечении как основном) или с момента последнего дня окончания лечения (химиотерапия, ЛТ). Ранний рецидив устанавливался в случае возникновения рецидива между 3-м и 12-м месяцами от окончания терапии. Поздний рецидив – через 1 год от окончания терапии.

Статистический анализ

Оценка общей выживаемости проводилась с момента постановки диагноза до даты последнего наблюдения или смерти.

В работе были использованы методы описательной статистики и точный критерий Фишера для оценки различий в группах типичных и атипичных паттернов. Различия в 2 группах были расценены как статистически значимые при $p \geq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 49 детей с НЛХЛП в возрасте от 2 до 18 лет (медиана 10 лет), соотношение лиц мужского пола к женскому составило 3,9:1 (39 мальчиков и 10 девочек). Медиана наблюдения с момента обнаружения первых признаков заболевания до постановки диагноза составила 8 (1–72) мес. Ранняя стадия (I–II) заболевания при инициальном обследовании была установлена у 33 (67,3%) пациентов, стадия III–IV – у 16 (32,7%) (таблица 1). В 9 (18,4%) случаях было выявлено поражение ЛУ средостения, в основном паратрахеальных ЛУ, при этом массивное поражение отсутствовало. Поражение внутрибрюшных ЛУ отмечалось в 10 (20,4%) случаях. Экстранодальное поражение было выявлено у 2 (4,1%) пациентов, поражение селезенки – у 2 (4,1%). Повышение температуры при инициальном обследовании отмечено у 7 (14,3%) детей. Признаков поражения костного мозга выявлено не было. Трепанобиопсия костного мозга была выполнена у 15 пациентов (I стадия – 3, II стадия – 6, III стадия – 4, IV стадия – 2), пункция с подсчетом миелограммы – у 11 (I стадия – 2, II стадия – 3, III стадия – 6), исследование костного мозга не проводилось у 23 пациентов, среди которых 4 были со стадией III, остальные имели стадию I–II.

Типичный паттерн при гистологическом исследовании был установлен в 21 случае, в группу

атипичных паттернов были отнесены 28 случаев. Паттерн А был выставлен в 18 (85,7%) случаях, в 4 из которых было выявлено синхронное поражение НЛХЛП в сочетании с прогрессивной трансформацией герминативных центров (ПТГЦ) в пределах 1 ЛУ. Паттерн В был выставлен в 1 (4,8%) случае, в остальных 2 (9,5%) случаях – сочетание паттернов А/В. В группе типичных паттернов ранняя стадия (I–II) заболевания при инициальном обследовании была установлена у 14 (66,7%) пациентов, стадия III – у 7 (33,3%). В 1 (4,8%) случае отмечалось поражение селезенки. В 3 (14,3%) случаях было зафиксировано повышение температуры.

В группе атипичных вариантов ($n = 28$) отмечалось заметное преобладание паттерна С ($n = 20$, 71,4%) в различных вариациях: «чистый» паттерн – 9 случаев, сочетание с другими вариантами – 11. Паттерн F был установлен в 5 (17,9%) случаях, в 3 из которых отмечалось сочетание с другими вариантами (паттерны F/E – 2, паттерны F/C – 1). В 2 (7,1%) случаях отмечалось преобладание паттерна E в сочетании с минорной фракцией паттернов F и C. И, наконец, в группу атипичных паттернов также был включен 1 (3,5%) случай с преобладающим паттерном A, что было обусловлено наличием в пределах одной биопсии минорной фракции паттерна C/D. Стадия I–II была установлена у 20 (71,4%) пациентов, стадия III–IV – у 8 (28,6%), из которых 2 имели IV стадию с экстранодальными очагами поражения. В одном случае отмечалось очаговое поражение печени и множественные очаговые поражения легких, во втором – поражение костей (C7, Th7, заднего отрезка 7-го ребра, костей таза). Повышение температуры отмечалось у 4 (8,2%) пациентов.

При сравнении клинических характеристик 2 групп между собой статистически значимых различий выявлено не было, за исключением массивного поражения ЛУ (таблица 2).

Проводимая терапия и ответ на нее в зависимости от группы паттерна (типичный или атипичный) показан на рисунке 1 и рисунке 2 соответственно.

В общей выборке пациенты получили различное лечение (таблица 3). ПР по результатам данных КТ или ПЭТ/КТ, включая 2 случая с неподтвержденной ПР, была достигнута в 35 (71,4%) случаях (типичный паттерн: $n = 20/35$, 57,1% vs атипичный паттерн: $n = 15/35$, 42,9%). Парциальная ремиссия была достигнута у 12 (24,5%) пациентов, из них в 11 случаях было принято решение о проведении второй линии терапии, после выполнения которой все достигли ПР. У 1 пациента (паттерн C) с парциальной ремиссией, который находился под динамическим наблюдением, была выявлена прогрессия заболевания спустя 3 мес по данным контрольной ПЭТ/КТ.

Таблица 2
Клинические характеристики пациентов с типичными и атипичными паттернами

Table 2
Clinical characteristics of the patients with typical and atypical patterns

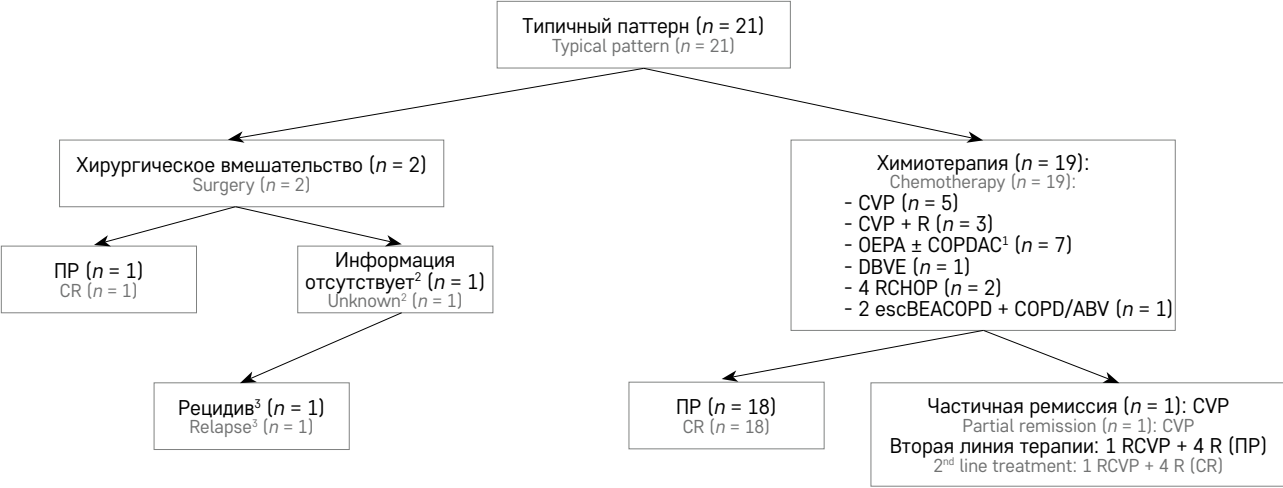
Параметр Parameter	Типичный паттерн (n = 21), n (%) Typical pattern (n = 21), n (%)	Атипичный паттерн (n = 28), n (%) Atypical pattern (n = 28), n (%)	Точный критерий Фишера Fisher's exact test
Стадия III–IV Stage III–IV	7 (33,3)	9 (32,1)	H. p. N. s.
Поражение ЛУ средостения Mediastinal lymph node involvement	3 (14,3)	6 (21,4)	H. p. N. s.
Поражение внутрибрюшных ЛУ Abdominal lymph node involvement	4 (19)	6 (21,4)	H. p. N. s.
Экстранодальное поражение Extranodal involvement	0 (0)	2 (7,1)	H. p. N. s.
В-симптомы B symptoms	3 (14,3)	4 (14,2)	H. p. N. s.
Массивное поражение ЛУ (≥ 6 см) Bulky disease (≥ 6 cm)	0 (0) ¹	8 (30,8) ²	p = 0,00647
Парциальный ответ, прогрессия Partial response, progressive disease	1 (4,8)	14 (50)	p = 0,00061
Рецидив Relapse	1 (4,8)	5 (17,9)	p = 0,219

Примечание. H. p. – незначимые различия. ¹ – в группе типичных паттернов у 1 пациента отсутствовали размеры пораженных ЛУ по данным визуализации; ² – в группе атипичных паттернов у 2 пациентов отсутствовала информация о размерах ЛУ по данным визуализации.
Notes. N. s. – a non-significant difference; ¹ – in the group of patients with typical patterns, there were no imaging data on the size of the affected lymph nodes in 1 case; ² – in the group of patients with atypical patterns, 2 patients had there were no imaging data on the size of the affected lymph nodes in 2 cases.

Рисунок 1
Ответ на терапию у пациентов с типичным паттерном НЛХЛП

¹ – в 5 случаях дополнительно была проведена ЛТ на зоны инициального поражения. Во всех 5 случаях ПР была достигнута до проведения ЛТ; ² – ребенку ошибочно был выставлен диагноз реактивной фолликулярной гиперплазии, дополнительная визуализация не проводилась; ³ – на момент написания статьи пациент не получил терапию

Figure 1
Response to therapy in the patients with a typical nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL)
¹ – in 5 cases, radiation therapy was additionally applied to the areas of initial involvement. In all 5 cases, CR had been achieved before radiation therapy; ² – the child was misdiagnosed with reactive follicular hyperplasia, no additional visualization was performed; ³ – at the time of writing this article, the patient had not received therapy



Прогрессия заболевания на фоне проведения первой линии терапии (3 CVP и 2 OEPA/4 COPDAC) была выявлена у 2 (4,1%) пациентов (паттерны С и А/С/Д соответственно) с дальнейшим достижением ПР после 4 введений ритуксимаба. Также прогрессия была установлена у 1 пациента (паттерн С/Ф) после хирургического лечения при наличии остаточной опухоли (неподтвержденная ПР) по данным ПЭТ/КТ, увеличение ЛУ в зоне инициального поражения было выявлено спустя 2,5 мес от момента проведения эксцизионной биопсии, ремиссия была достигнута при проведении 3 RCVP. В

1 случае (паттерн А) одиночное поражение шейного ЛУ было установлено по данным физикального осмотра и ультразвукового исследования, после выполнения эксцизионной биопсии дополнительная визуализация не проводилась, так как был установлен ошибочный диагноз реактивной фолликулярной гиперплазии. Рецидив развился спустя 60 мес. Статус заболевания с использованием КТ или ПЭТ/КТ после проведенной эксцизионной биопсии также не был известен в 1 случае с установленным диагнозом НЛХЛП, развитие рецидива произошло спустя 6 мес. В общей группе пациентов рецидив заболевания развился в

Рисунок 2

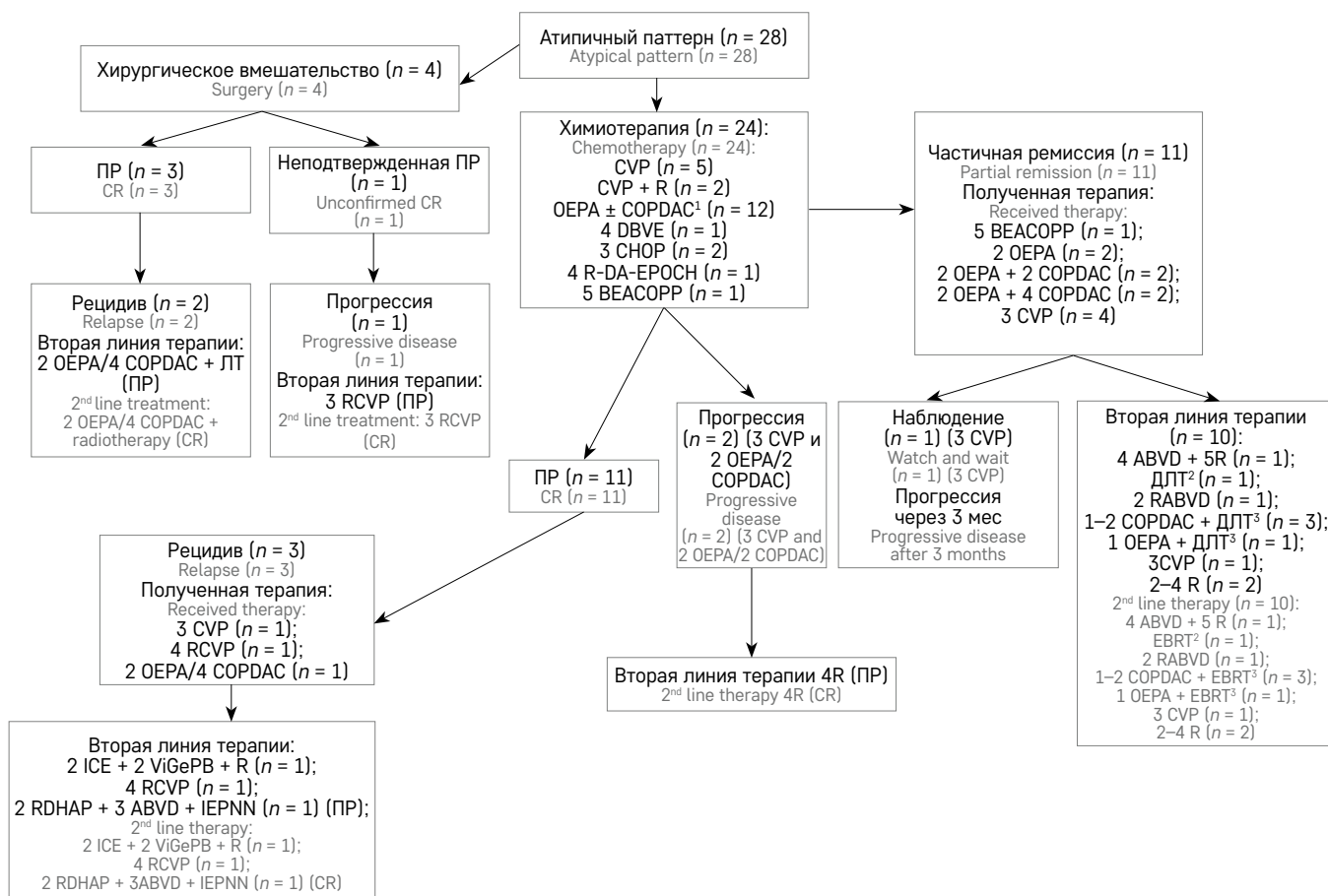
Ответ на терапию у пациентов с атипичным паттерном НЛХЛП

Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ДЛТ – дистанционная ЛТ. ¹ – в 8 случаях дополнительно была проведена ЛТ на зоны инициального поражения, из них 3 пациента достигли ПР до выполнения ЛТ; ² – ДЛТ в суммарной очаговой дозе 18 Гр; ³ – ДЛТ в суммарной очаговой дозе 20 Гр

Figure 2

Response to therapy in the patients with an atypical NLPHL

Auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation; EBRT – external beam radiation therapy. ¹ – radiation therapy was additionally given to the areas of initial involvement in 8 patients, 3 of them had achieved CR before radiation therapy; ² – EBRT with a cumulative dose of 18 Gy; ³ – EBRT with a cumulative dose of 20 Gy



6 (12,2%) случаях (типичный паттерн: 1/6 vs атипичный паттерн: 5/6), среди них в 5 было отмечено развитие более распространенной стадии (таблица 4). Ранний рецидив (спустя 6 мес после проведенного хирургического лечения) был установлен у 1 ребенка, поздний – у 5 пациентов, период ремиссии составил от 6 до 60 мес (медиана 17,5 мес).

При сравнении 2 групп паттернов между собой с использованием точного критерия Фишера было показано, что у пациентов с атипичными паттернами общий ответ на проводимую терапию был хуже по сравнению с детьми, у которых были установлены типичные паттерны. В группе атипичных паттернов была отмечена более высокая встречаемость парциальной ремиссии и прогрессии заболевания при проведении первой линии терапии (типичный: $n = 1/21$, 4,8% vs атипичный: $n = 14/28$, 50%; $p = 0,00061$). Также отмечалась более высокая частота развития рецидивов в группе атипичных

паттернов, однако статистически значимые различия получены не были (типичный: $n = 1/21$, 4,8% vs атипичный: $n = 5/28$, 17,9%; $p = 0,219$).

Также мы сравнили ответ на проводимую терапию в группе пациентов, получивших CVP ± ритуксимаб ($n = 15$, 30,6%), и в группе детей, получивших OEPA ± COPDAC ($n = 19$, 38,8%).

Так, в группе пациентов, получивших CVP ± ритуксимаб ($n = 15/49$, 30,6%) отмечались различия в частоте неблагоприятных ответов (типичный паттерн: $n = 1/8$, 12,5% vs атипичный паттерн: $n = 5/7$, 71,4%; $p = 0,0405$). Аналогичная тенденция была выявлена и в группе пациентов, получивших терапию по протоколам, включавшим OEPA ± COPDAC (типичный паттерн: $n = 0/7$, 0% vs атипичный паттерн: $n = 7/12$, 58,3%; $p = 0,0174$).

Общая выживаемость составила 100% при медиане наблюдения 28 (3–108) мес.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы рассмотрели прогностическое значение иммуоархитектурных паттернов НЛХЛП у детей, их влияние на клинические характеристики, ответ на проводимую терапию и риск развития рецидивов.

В нашей когорте была отмечена более высокая частота встречаемости продвинутой стадии (16/49, 32,6%) у детей с НЛХЛП в сравнении с другими работами, среди них IV стадия изначально была выявлена у 2 (13,3%) из 16 пациентов, также у 2 детей IV стадия была выставлена при развитии рецидива. Так, например, в работе Appel и соавт. с самой большой выборкой пациентов детского возраста продвинутая стадия была выявлена в 11 (13,4%) из 82 случаев, среди них у 2 (18,2%) пациентов была установлена IV стадия [22], в другой работе у 6 (10%) из 60 детей была выставлена III стадия, тогда как IV стадия представлена не была [39].

Одним из неблагоприятных исходов является трансформация НЛХЛП в ДКБКЛ, что редко встречается в детской популяции, обусловлено это, вероятно, в том числе и относительно коротким периодом наблюдения, так как дети при достижении 18 лет переходят под наблюдение во взрослую сеть. В работах, выполненных среди взрослых пациентов с НЛХЛП, период до момента трансформации в ДКБКЛ варьировал от 0,35 до 20,3 года при медиане 8,1 года, а частота встречаемости трансформации составила 13,7% ($n = 13/95$) [31]. В детской популяции в литературе представлены единичные случаи. В работе Mauz-Körholz и соавт. трансформация НЛХЛП в ДКБКЛ была выявлена у 1/58 (1,7%) ребенка спустя 10 лет от момента постановки инициального диагноза [33]. Также трансформация НЛХЛП в ДКБКЛ была установлена у 1 ребенка спустя 3 года с момента достижения ПР в работе под руководством Shankar [43]. Описан 1 случай рефрактерного течения НЛХЛП с очаговой трансформацией в ДКБКЛ и с признаками поражения костного мозга уже при инициальном обследовании [43]. Значительно реже ДКБКЛ предшествует НЛХЛП, у 1 пациента из нашей выборки развитию IIIA стадии НЛХЛП предшествовала ДКБКЛ [44].

В нашей работе отмечалась более высокая частота выявления атипичных паттернов ($n = 28/49$, 57,1%) в сравнении с другой работой, выполненной среди детей с НЛХЛП под руководством Shankar [39]. Среди 60 пациентов атипичный паттерн был установлен лишь в 13 (21,7%) случаях. Обусловлено это, вероятно, включением нами в группу атипичных паттернов тех случаев, в которых определялась минорная фракция неблагоприятного паттерна, а также, возможно, тем, что часть случаев

с типичными паттернами могли быть интерпретированы по месту жительства как реактивная фолликулярная гиперплазия или ПТГЦ и, соответственно, не направлены на пересмотр в специализированный референс-центр.

Согласно последним рекомендациям по лечению ранних стадий НЛХЛП у детей (протокол EuroNet-PHL-LP1), для пациентов со II стадией оптимальным объемом терапии является назначение 3 курсов CVP, тогда как для пациентов с I стадией можно ограничиться хирургическим лечением в объеме эксцизионной биопсии при достижении ПР по данным визуализации. При отсутствии достижения ПР или невозможности радикального удаления ЛУ рекомендуется проведение химиотерапии в объеме 3 курсов CVP [28]. Однако ввиду достаточно частого развития рецидивов, особенно ранних, и риска развития продвинутой стадии с трансформацией в ДКБКЛ высказываются опасения по отношению к хирургическому методу лечения. На тему безопасности и оптимальности хирургического метода лечения НЛХЛП выполнено небольшое количество работ, наибольшая выборка представлена 58 пациентами (IA стадия – 54, IIA стадия – 2, IIIA стадия – 2). Достижение ПР хирургическим методом стало возможным у 51 (87,9%) пациента. Рецидив впоследствии развился у 21 (36,2%) пациента, включая все 7 случаев, где изначально не была достигнута ПР, период развития рецидива варьировал от 4 до 120 мес (медиана 11 мес). Стоит также отметить, что общая беспрогрессивная выживаемость составила 57% при медиане наблюдения 50 мес (95% доверительный интервал (ДИ) 42–73) [33]. В нашем исследовании из 6 пациентов, получивших хирургическое лечение в объеме эксцизионной биопсии, рецидив впоследствии развился в 3 случаях (период развития рецидива: 6, 18 и 60 мес), у 1 ребенка увеличение ЛУ в зоне поражения было выявлено спустя 2,5 мес при контрольной КТ, что было расценено как прогрессия. В последнем случае по данным послеоперационной ПЭТ/КТ отсутствовало достижение ПР. Из 3 пациентов, у которых развился впоследствии рецидив, в 2 случаях отсутствовала информация по данным визуализации в постоперационном периоде, что не позволяет с уверенностью говорить о достижении ПР после проведенного хирургического лечения. В 1 случае отсутствие проведения контрольной КТ или ПЭТ/КТ связано с тем, что инициально ребенку был выставлен диагноз реактивной фолликулярной гиперплазии и он находился под наблюдением. Спустя 60 мес возник рецидив в зоне инициального поражения, проведена повторная биопсия и установлен диагноз: НЛХЛП, паттерн А. После чего был проведен пересмотр первичного материала, в результате которого диагноз реактивной фолликулярной гиперплазии был изменен на НЛХЛП, паттерн А.

При хирургическом лечении смена стадии на более продвинутую при возникновении рецидива произошла у всех 3 пациентов, у 1 из которых была установлена IVB стадия с признаками поражения печени и легких. Однако в данном случае развитие распространенной стадии обусловлено длительным периодом бездействия, так как локализованное увеличение пахового ЛУ в месте первичного поражения было замечено спустя 18 мес от момента эксцизионной биопсии, но от дальнейшего лечения был получен отказ. Спустя еще 17 мес отмечено присоединение В-симптомов (зуд, температура, потеря веса) и общее ухудшение состояния ребенка. В связи с подозрением на диссеминацию процесса была выполнена ПЭТ/КТ, по результатам которой были выявлены множественные очаги патологического накопления радиофармпрепарата в над- и поддиафрагмальных ЛУ, а также в печени и легких. Резюмируя вышесказанное, стоит отметить важность постоперационного подтверждения ремиссии с использованием методов КТ или ПЭТ/КТ в целях уменьшения риска развития рецидива, а также важность начала своевременной терапии.

Лечение по протоколу EuroNet-PHL-LP1 с или без добавления ритуксимаба как первую линию терапии в нашем исследовании получили 15 пациентов (рисунки 1, 2), среди которых дополнительно ритуксимаб получили 4 человека. Добавление ритуксимаба в первую линию терапии, вероятно, было обусловлено наличием распространенной IIIA стадии у данных пациентов, тогда как протокол предназначен для ранних стадий [28]. ПР в этой группе была достигнута у 9 (60,0%) пациентов. У 2 детей из этой группы с атипичным паттерном впоследствии развился рецидив (спустя 17 и 27 мес) (таблица 3).

Парциальная ремиссия была достигнута у 5 пациентов (после 3 курсов CVP), среди которых типичный паттерн А/В был выставлен у 1 ребенка. Плохой ответ у пациента с благоприятным паттерном, вероятно, обусловлен распространенной стадией (IIIA) на момент лечения с поражением над-, поддиафрагмальных ЛУ, в том числе внутрибрюшных, а также очаговым поражением селезенки. Достижение ремиссии в данном случае стало возможным благодаря проведению дополнительного курса RCVP с последующим 4-кратным введением ритуксимаба. За период 21 мес ребенок находился в ремиссии, впоследствии связь была утрачена. У 2 детей, получивших 3 курса CVP, была установлена прогрессия заболевания, в одном случае (паттерн С/В) отмечалось увеличение ЛУ на фоне проводимой терапии, во втором случае (паттерн С) после достижения частичной ремиссии спустя 3 мес при проведении контрольной ПЭТ/КТ было выявлено увеличение пораженных ЛУ.

При сравнении 2 групп паттернов было установлено, что в группе атипичных вариантов отмечается более высокая частота плохого ответа на проводимую терапию ($p = 0,0405$), что соотносится с результатами работ зарубежных авторов [39]. Также стоит отметить достаточно высокую эффективность данной терапии у пациентов с НЛХЛП в исследовании Shankar и соавт., проведенном среди 45 пациентов с ранними стадиями. ПР удалось достичь в 36 (80%) случаях [45], среди них 11 были с неподтвержденной ПР. В нашем исследовании отмечалась более низкая частота достижения ПР ($n = 9, 60,0\%$), что, вероятно, обусловлено наличием в выборке продвинутых стадий или более высокой частотой встречаемости неблагоприятных паттернов.

Таблица 3
Терапия пациентов с НЛХЛП

Table 3
Treatment of the patients with NLPHL

Режим химиотерапии Chemotherapy regimen	Число пациентов, n Number of patients, n	Препараты Drugs
OEPA ± COPDAC ± ЛТ OEPA ± COPDAC ± radiotherapy	19	Винкристин, этопозид, преднизолон, доксорубин ± циклофосфамид, винкристин, преднизолон, дакарбазин Vincristine, etoposide, prednisone, doxorubicin ± cyclophosphamide, vincristine, prednisone, dacarbazine
2–4 CVP ± R	15	Циклофосфамид, винбластин, преднизолон ± ритуксимаб Cyclophosphamide, vinblastine, prednisone ± rituximab
3 или 4 CHOP ± R 3 or 4 CHOP ± R	4	Циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон ± ритуксимаб Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone ± rituximab
4 DBVE	2	Доксорубин, блеомицин, винкристин, этопозид Doxorubicin, bleomycin, vincristine, etoposide
5 BEACOPP + 4 ABVD + 5R	1	Блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон + доксорубин, блеомицин, винкристин, дакарбазин + ритуксимаб Bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone + doxorubicin, bleomycin, vincristine, dacarbazine + rituximab
2 escBEACOPP + COPD/ABV	1	Блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон + циклофосфамид, винкристин, дакарбазин/доксорубин, блеомицин, винкристин Bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone + cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine/doxorubicin, bleomycin, vincristine
4 R-DA-EPOCH	1	Ритуксимаб, этопозид, винкристин, циклофосфамид, доксорубин Rituximab, etoposide, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin

Схожие результаты были получены в группе пациентов, получивших в качестве первой линии терапии ОЕРА ± СОРДАС ($n = 19$) в зависимости от стадии, из них 13 человек дополнительно получили ЛТ, суммарная очаговая доза которой составила от 18 до 21,6 Гр, вне зависимости от наличия или отсутствия ПР после проведенной химиотерапии. ПР до проведения ЛТ удалось достичь у 12 из 19 пациентов, в 6 случаях была установлена частичная ремиссия, у 1 пациента на фоне проводимой терапии выявлена прогрессия заболевания. Все 7 пациентов имели атипичный паттерн при гистологическом исследовании. Второй линией терапии ПР была достигнута у всех 7 пациентов, у части из них это стало возможным благодаря проведению дополнительных курсов СОРДАС (от 1 до 2) с последующей ЛТ, в 1 случае со стадией IA после 2 курсов ОЕРА было дополнительно проведено 3 курса CVP, у 2 пациентов (IB и IIIA стадии) достижение ПР стало возможным после выполнения ЛТ на инициально пораженные зоны. В исследованиях других авторов также нет единого подхода к лечению и ведению пациентов с НЛХЛП, у которых был отмечен плохой ответ на первую линию терапии [46, 47]. Выбор второй линии терапии, как правило, зависит от опыта лечебного учреждения, в котором ребенок проходит лечение.

Рецидивирующее течение при НЛХЛП встречается достаточно часто, в нашей работе среди

49 пациентов рецидив был выявлен в 6 (12,2%) случаях, период с момента окончания лечения до развития рецидива варьировал от 6 до 60 мес при медиане наблюдения 17,5 мес (таблица 4, среди них 5 пациентов имели атипичный паттерн ($p = 0,219$). Схожие результаты были получены в работах зарубежных авторов, так, например, возникновение рецидива было отмечено в 6 (14,3%) из 42 случаев, время развития рецидива варьировало от 9 до 90 мес, общая медиана наблюдения составила 8,9 (0,7–20,4) года [20], информация по паттернам отсутствовала. В другой работе, посвященной прогностическому значению иммуоархитектурных паттернов, у 4 из 60 пациентов развился рецидив (типичный: $n = 2/13$, 15,4% vs атипичный: $n = 2/47$, 4,3%; $p = 0,20$), общая медиана наблюдения составила 25,8 (7,8–169) мес. Подходы к лечению рецидивов НЛХЛП также сильно отличались, выбор терапии зависел от стадии и опыта медицинского центра, в котором ребенок проходил лечение [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали более высокую частоту неблагоприятного ответа на проводимую терапию, а также более высокий риск развития рецидива у пациентов с атипичными паттернами. Полученные данные при дальнейшем изучении

Таблица 4
Клинико-морфологические характеристики рецидивирующих случаев НЛХЛП

Table 4
Clinical and morphological characteristics of recurrent NLPHL cases

№	Паттерн Pat- tern	Ста- дия Stage	Первая линия те- рапии 1 st line treatment	Ответ на терапию Response to treatment	Продолжи- тельность ремиссии, мес Duration of remission, months	Паттерн Pattern	Стадия Stage	Вторая линия те- рапии 2 nd line treatment	Ответ на терапию Response to treatment	Продолжи- тельность ремиссии, мес Duration of remission, months
1	C	IIA	2 ОЕРА/4 СОРДАС + ДЛТ (20 Гр) 2 ОЕРА/4 СОРДАС + EBRT (20 Gy)	ПР CR	13	C/E	IIIA	2 RDHAP + 3 ABVD + IEPNN + ДЛТ (23,4 Гр) 2 RDHAP + 3 ABVD + IEPNN + EBRT (23.4 Gy)	ПР CR	67
2	C/A	IA	Хирургическое вмешательство Surgery	ПР CR	18 ²	C	IVB	2 ОЕРА + 4 СОРДАС + ДЛТ (20 Гр) 2 ОЕРА + 4 СОРДАС + EBRT (20 Gy)	ПР CR	24
3	C/F	IA	Хирургическое вмешательство Surgery	Неизвестно ¹ Unknown ¹	6	C	IIA	2 ОЕРА/4 СОРДАС + ДЛТ (20 Гр) 2 ОЕРА/4 СОРДАС + EBRT (20 Gy)	ПР CR	36
4	C	IIA	3 CVP	ПР CR	17	C	IVA	2 ICE + 2 ViGePB + R + ауто-ТГСК 2 ICE + 2 ViGePB + R + auto-HSCT	ПР CR	22
5	F/E	IIIA	4 RCVP	ПР CR	27	C	IIA	4 RABVD + ДЛТ (20 Гр) 4 RABVD + EBRT (20 Gy)	ПР CR	3
6	A	IA	Хирургическое вмешательство Surgery	Неизвестно ¹ Unknown ¹	60	A	IIA	Неизвестно ³ Unknown ³	Неизвестно ³ Unknown ³	Неизвестно ³ Unknown ³

Примечание. ¹ – постоперационная ПЭТ/КТ или КТ не была выполнена, ответ на терапию неизвестен; ² – увеличение пахового ЛУ в зоне первичного поражения было выявлено впервые спустя 18 мес по данным КТ, получен отказ от проведения биопсии, спустя 17 мес отмечено ухудшение состояния с появлением В-симптомов и развитием стадии IVB; ³ – на момент написания статьи пациент не получал вторую линию терапии.
Notes. ¹ – no CT or PET/CT was performed after lymph node resection, so the response to treatment is unknown; ² – inguinal lymph node enlargement in the area of initial involvement was detected on CT scans after 18 months of remission. The patient's parents did not give their consent to a biopsy, and 17 months later the disease progressed to stage IVB, with the development of B symptoms; ³ – at the time of writing this article, the patient was not undergoing second-line treatment.

могут стать одним из критериев возможной стратификационной шкалы риска для выделения клинических групп в целях подбора наиболее оптимального объема терапии. Это особенно актуально на сегодняшний день ввиду сдвига парадигмы в отношении лечения пациентов с НЛХЛП в сторону деэскалации терапии, которая направлена на уменьшение ее токсичности при сохранении эффективности. Ввиду малой выборки и достаточно короткого периода наблюдения полученные данные носят предположительный характер, что не позволяет сформулировать какие-либо клинические рекомендации по делению пациентов на терапевтические группы. Необходимо

дальнейшее изучение клинического течения НЛХЛП у детей с учетом иммуноархитектурного паттерна.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ 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 <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

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

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

Литература

1. Uherova P., Valdez R., Ross C.W., Schnitzer B., Finn W.G. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: An immunophenotypic reappraisal based on a single-institution experience. *Am J Clin Pathol* 2003; 119 (2): 192–8. DOI: 10.1309/38RK238FCDCH5R22
2. Braeuninger A., Küppers R., Strickler J.G., Wacker H.H., Rajewsky K., Hansmann M.L. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in lymphocyte predominant Hodgkin disease represent clonal populations of germinal center-derived tumor B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94 (17): 9337–42. DOI: 10.1073/pnas.94.17.9337
3. Marafioti T., Hummel M., Anagnostopoulos I., Foss H.D., Falini B., Delsol G. et al. Origin of Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease from a Clonal Expansion of Highly Mutated Germinal-Center B Cells. *N Engl J Med* 1997; 337 (7): 453–8. DOI: 10.1056/nejm199708143370703
4. Brune V., Tiacchi E., Pfeil I., Döring C., Eckerle S., van Noesel C.J.M., et al. Origin and pathogenesis of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma as revealed by global gene expression analysis. *J Exp Med* 2008; 205 (10): 2251–68. DOI: 10.1084/jem.20080809
5. Falini B., Bigerna B., Pasqualucci L., Fizzotti M., Martelli M.F., Pileri S., et al. Distinctive expression pattern of the BCL-6 protein in nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *Blood* 1996; 87 (2): 465–71. DOI: 10.1182/blood.v87.2.465.blood-journal872465
6. Mottok A., Renné C., Willenbrock K., Hansmann M.L., Bräuninger A. Somatic hypermutation of *SOCS1* in lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma is accompanied by high JAK2 expression and activation of STAT6. *Blood* 2007; 110 (9): 3387–90. DOI: 10.1182/blood-2007-03-082511
7. Shankar A., Daw S. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma in children and adolescents – a comprehensive review of biology, clinical course and treatment options. *Br J Haematol* 2012; 159 (3): 288–98. DOI: 10.1111/bjh.12055
8. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. IARC: Lyon, France; 2017.
9. Nachman J.B., Spoto R., Herzog P., Gilchrist G.S., Wolden S.L., Thomson J., et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20 (18): 3765–71. DOI: 10.1200/JCO.2002.12.007
10. Punnett A., Tsang R.W., Hodgson D.C. Hodgkin Lymphoma Across the Age Spectrum: Epidemiology, Therapy, and Late Effects. *Semin Radiat Oncol* 2010; 20 (1): 30–44. DOI: 10.1016/j.semradonc.2009.09.006
11. Schwartz C.L. Special issues in pediatric Hodgkin's disease. *Eur J Haematol Suppl* 2005; 75 (66): 55–62. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2005.00456.x
12. Karayalcin G., Behm F.G., Gieser P.W., Kung F., Weiner M., Tebbi C.K., et al. Lymphocyte predominant Hodgkin disease: Clinicopathologic 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-MP01>3.0.CO;2-N
13. 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
14. Tebbi C.K., Mendenhall N., London W.B., Williams J.L., De Alarcon P.A., Chauvenet A.R. Treatment of stage I, IIA, IIIA1 pediatric Hodgkin disease with doxorubicin, bleomycin, vincristine and etoposide (DBVE) and radiation: A Pediatric Oncology Group (POG) study. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46 (2): 198–202. DOI: 10.1002/pbc.20546
15. Chow L.M.L., Nathan P.C., Hodgson D.C., Jenkin D., Weitzman S., Grant R.M., et al. Survival and late effects in children with Hodgkin's lymphoma treated with MOPP/ABV and low-dose, extended-field irradiation. *J Clin Oncol* 2006;

- 24 (36): 5736–41. DOI: 10.1200/JCO.2006.05.6879
16. Alebouyeh M., Moussavi F., Haddad-Deylami H., Vossough P. Successful ambulatory treatment of Hodgkin's disease in Iranian children based on German–Austrian DAL–HD 85–90: Single institutional results. *Ann Oncol* 2005; 16 (12): 1936–40. DOI: 10.1093/annonc/mdi401
 17. Zhen Z., Guo X., Zhu J., Lu S., Sun F., Wang J., et al. Effect of chemotherapy alone with adult chemotherapy regimens on prognosis of children and adolescents with Hodgkin's disease. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46 (7): 667–73. DOI: 10.1093/jjco/hyw051
 18. van den Berg H., Stuve W., Behrendt H. Treatment of Hodgkin's disease in children with alternating mechlorethamine, vincristine, procarbazine, and prednisone (MOPP) and adriamycin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) courses without radiotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29 (1): 23–7. DOI: 10.1002/(SICI)1096-911X(199707)29:1<23::AID-MPO4>3.0.CO;2-U
 19. Xing K.H., Connors J.M., Lai A., Al-Mansour M., Sehn L.H., Villa D., et al. Advanced-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma compared with classical Hodgkin lymphoma: A matched pair outcome analysis. *Blood* 2014; 123 (23): 3567–73. DOI: 10.1182/blood-2013-12-541078
 20. Hall G.W., Katzilakis N., Pinkerton C.R., Nicolin G., Ashley S., McCarthy K., 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
 21. van Grotel M., Lam K.H., de Man R., Beishuizen A., Pieters R., van den Heuvel-Eibrink M.M. High relapse rate in children with non-advanced nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma (NLPHL or nodular paragranuloma) treated with chemotherapy only. *Leuk Lymphoma* 2006; 47 (8): 1504–10. DOI: 10.1080/10428190600573291
 22. Appel B.E., Chen L., Buxton A., Wolden S.L., Hodgson D.C., Nachman J.B. Impact of Low-Dose Involved-Field Radiation Therapy on Pediatric Patients With Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma Treated With Chemotherapy: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (7): 1284–9. DOI: 10.1002/pbc.24258
 23. Mauz-Körholz C., Hasenclever D., Dörffel W., Ruschke K., Pelz T., Voigt A., et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: The GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (23): 3680–6. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.9381
 24. Willman K.Y., Cox R.S., Donaldson S.S. Radiation induced height impairment in pediatric Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28 (1): 85–92. DOI: 10.1016/0360-3016(94)90144-9
 25. Donaldson S.S., Link M.P., Weinstein H.J., Rai S.N., Brain S., Billett A.L., et al. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007; 25 (3): 332–7. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.4772
 26. Lewis G.D., Farach A. Cardiovascular Toxicities of Radiation Therapy. *Methodist Deakey Cardiovasc* 2019; 15 (4): 274–81. DOI: 10.14797/mdcj-15-4-274
 27. Josting A., Wiedenmann S., Franklin J., May M., Sieber M., Wolf J., et al. Secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients treated for Hodgkin's disease: A report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21 (18): 3440–6. DOI: 10.1200/JCO.2003.07.160
 28. Mauz-Körholz C., Lange T., Hasenclever D., Burkhardt B., Feller A.C., Dörffel W., et al. Pediatric Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma: Treatment Recommendations of the GPOH-HD Study Group. *Klin Padiatr* 2015; 227 (6–7): 314–21. DOI: 10.1055/s-0035-1559664
 29. Nogová L., Rudiger T., Engert A. Biology, clinical course and management of nodular lymphocyte-predominant hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 266–72. DOI: 10.1182/asheducation-2006.1.266
 30. 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
 31. Al-Mansour M., Connors J.M., Gascoyne R.D., Skinnider B., Savage K.J. Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28 (5): 793–9. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.9516
 32. Pellegrino B., Terrier-Lacombe M.J., Oberlin O., Leblanc T., Perel Y., Bertrand Y., et al. 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. DOI: 10.1200/JCO.2003.01.079
 33. Mauz-Körholz C., Gorde-Grosjean S., Hasenclever D., Shankar A., Dörffel W., Hamish Wallace 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. DOI: 10.1002/cncr.22762
 34. 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: 10.1097/00000478-200310000-00007
 35. Hartmann S., Eichenauer D.A., Plütschow A., Mottok A., Bob R., Koch K., et al. Histopathological features and their prognostic impact in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma – a matched pair analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSg). *Br J Haematol* 2014; 167 (2): 238–42. DOI: 10.1111/bjh.12997

36. Hartmann S., Eichenauer D.A., Plütschow A., Mottok A., Bob R., Koch K., et al. 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. DOI: 10.1182/blood-2013-07-515825
37. Gloghini A., Bosco A., Ponzoni M., Spina M., Carbone A. Immunohistochemical patterns in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: Pathologic and clinical implications. *Expert Rev Hematol* 2015; 8 (2): 217–23. DOI: 10.1586/17474086.2015.991388
38. Nogová L., Reineke T., Brilant C., Sieniawski M., Rüdiger T., Josting A., et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: A comprehensive analysis from the German Hodgkin study group. *J Clin Oncol* 2008; 26 (3): 434–9. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.8869
39. 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
40. Сенченко М.А., Абрамов Д.С., Насирдинова Г.А., Волчков Е.В., Коновалов Д.М., Мякова Н.В. Клинико-морфологические характеристики нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием у детей. Опыт одного Центра. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2021; 20 (1): 111–20. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-111-120 [Senchenko M.A., Abramov D.S., Nasirdinova G.A., Volchikov E.V., Konovalov D.M., Myakova N.V. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma in children. Retrospective clinical and morphological analysis of the patients. One Center experience. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2021; 20 (2): 111–20. (In Russ.)].
41. Prasad M., Narula G., Chinnaswamy G., Arora B., Shet T., Panjwani P., et al. Unfavorable presentation but comparable outcome: Presentation and outcome of children with nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma from India. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (10): e27288. DOI: 10.1002/pbc.27288
42. Carbone P.P., Kaplan H.S., Muss-hoff K., Smithers D.W. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31 (11): 1860–1.
43. Couronné L., Schneider P., Picquet J.M., Laberge S., Bastard C., Vannier 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
44. Сенченко М.А., Абрамов Д.С., Руднева А.Е., Волчков Е.В., Насирдинова Г.А., Гобадзе Д.А. и др. Редкий случай нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием, развившейся через 5 лет после успешного лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2021; 20 (1): 162–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-162-167 [Senchenko M.A., Abramov D.S., Rudneva A.E., Volchikov E.V., Nasirdinova G.A., Gobadze D.A., et al. A rare case of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, which developed 5 years after successful treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2021; 20 (1): 162–7. (In Russ.)].
45. 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. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.10.018
46. Shankar A.G., Kirkwood A.A., Depani S., Bianchi E., Hayward J., Ramsay A.D., Hall G.W. 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): 421–31. DOI: 10.1111/bjh.13979
47. Klekawka T., Balwierz W., Brozyna A., Chaber R., Dadel-Urbane A., Koltan A., et al. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: Experience of Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Pediatr Hematol Oncol* 2021; 38 (7): 609–19. DOI: 10.1080/08880018.2021.1894278