

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФОИДНЫХ
ОПУХОЛЕЙ

Редкое заболевание — нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием: обзор литературы и собственные наблюдения

*Е.А. Демина¹, Г.С. Тумян¹, А.А. Чекан¹,
М.Ю. Кичигина¹, А.С. Антипова¹, Н.А. Пробатова¹,
А.И. Павловская¹, Н.В. Кокосадзе¹,
А.М. Ковригина², О.П. Трофимова¹, Е.А. Османов¹*

¹ ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

² ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

РЕФЕРАТ

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) встречается редко и составляет лишь 5 % всех случаев лимфомы Ходжкина (заболеваемость 1,5:1 000 000). От классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) заболевание отличается как иммуноморфологическими (выраженная экспрессия CD20 на LP-клетках), так и клиническими характеристиками (значительное преобладание ранних стадий, индолентное течение с поздними рецидивами и тенденцией к трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому). В связи с ограниченным числом больных во всех проспективных исследованиях НЛХЛП алгоритмы лечения исторически базируются, как правило, на ретроспективных данных, часто заимствованных из программ лечения кЛХ или индолентных В-клеточных лимфом. Больные редко умирают от НЛХЛП, общую смертность определяют преимущественно вторые опухоли и токсичность, связанная с лечением. В последнее десятилетие в целой серии публикаций показано значение ритуксимаба в лечении НЛХЛП как у первичных больных, так и при рецидивах, в т. ч. и в группе с высоким риском трансформации. Кроме того, обсуждается место тактики «наблюдай и жди», лучевой и химиотерапии. Собственный опыт использования ритуксимаба у больных НЛХЛП показал его эффективность при различных стадиях и на разных этапах течения заболевания.

Ключевые слова: нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием, диагностика, клиника, лечение, ритуксимаб.

LYMPHOID
MALIGNANCIES

Rare Disease — Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma: Literature Review and Own Data

*E.A. Demina¹, G.S. Tumyan¹, A.A. Chekan¹,
M.Yu. Kichigina¹, A.S. Antipova¹, N.A. Probatova¹,
A.I. Pavlovskaya¹, N.V. Kokosadze¹,
A.M. Kovrigina², O.P. Trofimova¹, E.A. Osmanov¹*

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

² Hematology Research Center under the Ministry of Health of the Russian Federation, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

ABSTRACT

Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma (NLPHL) is a rare disorder; it constitutes only 5 % of all cases of Hodgkin's lymphoma (the morbidity rate is 1.5 per one million). The disease differs from classical Hodgkin's lymphoma (cHL) in both immunohistochemical (marked CD20 expression in LP cells) and clinical features (prevalence of the early stage disease, indolent course with delayed relapses and trends toward transformation into diffuse large B cell lymphoma). Since the number of patients in prospective NLPHL-focused trials is limited, treatment algorithms have been based on retrospective data; these are usually obtained from cHL and indolent B cell lymphoma treatment strategies. Patients rarely die from NLPHL; in fact, secondary malignancies and other treatment related toxicities generally contribute to overall mortality. Over the past decade, there has been a series of NLPHL-related publications describing prescription of rituximab for newly diagnosed diseases and for relapses, including patients at high risk of diseases transformation. Besides, the role of the "wait and watch", radiation treatment, and chemotherapy has been discussed. Our own experience in the use of rituximab in NLPLH patients demonstrated its efficacy at different stages and at different phases of the disease.

Keywords: nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma, diagnosis, clinical characteristics, treatment, rituximab.

Принято в печать: 8 сентября 2014 г.

Accepted: September 8, 2014

Для переписки: Е.А. Демина, д-р мед. наук, профессор, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(499)324-90-89; e-mail: drdemina@yandex.ru

For correspondence: E.A. Demina, MD, PhD, DSci, Professor, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel: +7(499)324-90-89; e-mail: drdemina@yandex.ru

Для цитирования: Демина Е.А., Тумян Г.С., Чекан А.А., Кичигина М.Ю., Антипова А.С., Пробатова Н.А., Павловская А.И., Кокосадзе Н.В., Ковригина А.М., Трофимова О.П., Османов Е.А. Редкое заболевание — нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием: обзор литературы и собственные наблюдения. Клин. онкогематол. 2014; 7(4): 522–532.

For citation: Demina E.A., Tumyan G.S., Chekan A.A., Kichigina M.Yu., Antipova A.S., Probatova N.A., Pavlovskaya A.I., Kokosadze N.V., Kovrigina A.M., Trofimova O.P., Osmanov E.A. Rare Disease — Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma: Literature Review and Own Data. *Klin. Onkogematol.* 2014; 7(4): 522–532 (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) была впервые описана Н. Jackson и F. Parker в 1944 г. как парагранулема [1]. До публикации в 1994 г. REAL-классификации для обозначения данного заболевания использовались синонимы: болезнь Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием, болезнь Ходжкина с лимфоцитарным и гистиоцитарным (L&H) преобладанием [2, 3]. В REAL-классификации впервые было сформулировано современное название — нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием, которое и вошло в классификацию ВОЗ 2001 и 2008 гг. В последней классификации ВОЗ-2008 НЛХЛП была выделена в отдельную нозологическую форму с четкими клиническими и иммуноморфологическими характеристиками, отличными от классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) [4, 5]. НЛХЛП — редкое заболевание, всего 5 % всех случаев лимфомы Ходжкина (ЛХ), заболеваемость составляет 1,5 случая на 1 000 000 населения [6]. В многочисленных исследованиях показано, что при кЛХ генетические факторы слабо влияют на риск ее возникновения у родственников. Роль семейного риска при НЛХЛП до последнего времени не изучалась, но в 2013 г. финскими учеными опубликовано крупное популяционное исследование, которое включило 692 больных НЛХЛП и 4280 их родственников первого поколения. Оказалось, что риск развития НЛХЛП, определенный по показателю отношения стандартизованной частоты (standardized incidence ratios — SIR), у родственников первого поколения составил 19 и был наивысшим у родственниц молодых пациентов. В том же исследовании показатель SIR для кЛХ составил 5,3, а для неходжкинских лимфом — 1,9 [7]. Полученные данные обращают внимание на возможную роль наследственности в развитии НЛХЛП, однако необходимы дальнейшие исследования для выявления генетических факторов и факторов окружающей среды, влияющих на развитие этого заболевания.

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПАТОГЕНЕЗ

НЛХЛП имеет ряд отличительных клинических, морфологических, иммуногистохимических и генетических характеристик. Клинически НЛХЛП имеет черты индолентной лимфомы и только у 5 % больных приобретает агрессивное течение.

Опухолевый субстрат НЛХЛП представлен популяцией злокачественных клеток известных как L&H (лимфогистиоцитарные) клетки. В классификации ВОЗ 2008 г. эти крупные клетки были обозначены как LP (lymphoid predominant — преимущественно лимфоидные). Ядра этих клеток светлые с мелким хроматином и часто многодольчатые. В отличие от клеток Березовского—Рид—Штернберга количество ядрышек в них увеличено, они хорошо заметны, но редко бывают крупными. Ядра имеют вид «вздувшихся», что послужило поводом назвать LP-клетки «попкорн»-клетками [8, 9].

Рисунок строения лимфатического узла стерт тотально, субтотально или частично за счет многочисленных крупных нодулей. Так же как и клетки Березовского—Рид—Штернберга при ЛХ, немногочисленные LP-клетки при НЛХЛП дискретно (рис. 1) и довольно равномерно расположены в пределах нодулей среди реактивного микроокружения, представленного мелкими лимфоидными клетками и гистиоцитами. В небольшом количестве на периферии нодулей могут присутствовать поликлональные плазматические клетки. Эозинофилы и нейтрофилы встречаются редко, как в пределах крупных нодулярных структур, так и вне их. Опухолевые клетки составляют около 1 % клеточного состава морфологического субстрата болезни. В отличие от кЛХ нодули при НЛХЛП образованы в основном мелкими лимфоидными клетками, которые более компактно расположены по их периферии. Коллагеновый фиброз вокруг нодулей обычно отсутствует [10]. При длительно существующей лимфаденопатии и рецидивах заболевания может присутствовать стромальный фиброз, в т. ч. в виде прослоек коллагенизированной фиброзной ткани (рис. 2). Примерно в 20 % случаев в ткани лимфатического узла имеются крупные фолликулоподобные структуры — прогрессивно трансформированные центры размножения.

Выделяют нодулярный и диффузный морфологические подтипы НЛХЛП. Диффузный подтип встречается редко и отличается тем, что преобладают диффузные участки роста (рис. 3), LP-клетки разбросаны на диффузном фоне, состоящем преимущественно из реактивных Т-лимфоцитов — фолликулярных Т-хелперов T_h (PD1+, CD57+) (рис. 4). Редкость диффузного подтипа, составляющего около 1 % всех случаев НЛХЛП, вызывает дискуссию как о существовании этого подтипа, так и о целесообразности его выделения [9, 11]. Согласно принятому в настоящее время определению ВОЗ, для подтверждения диагноза НЛХЛП требуется, чтобы хотя бы часть опухоли имела нодулярное строение [5].

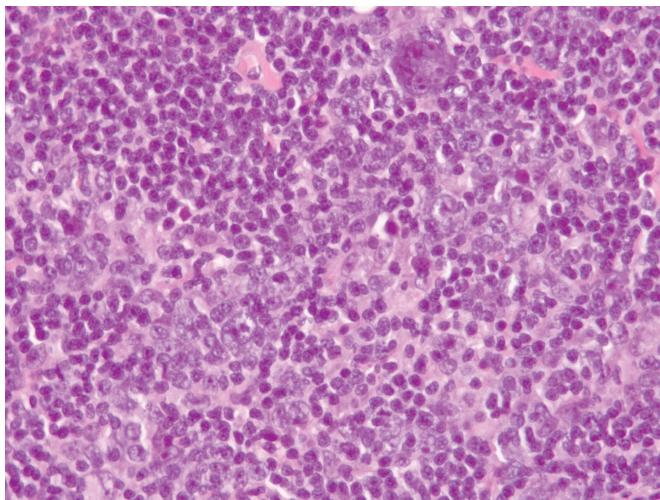


Рис. 1. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием. Две крупные LP-клетки со светлыми многолопастными ядрами, укрупненными эозинофильными ядрышками среди выраженного реактивного микроокружения, представленного мелкими лимфоидными клетками, плазмацитами. Вверху — крупная клетка с гипертрофированными ядрышками, напоминающая клетку Березовского—Рид—Штернберга. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

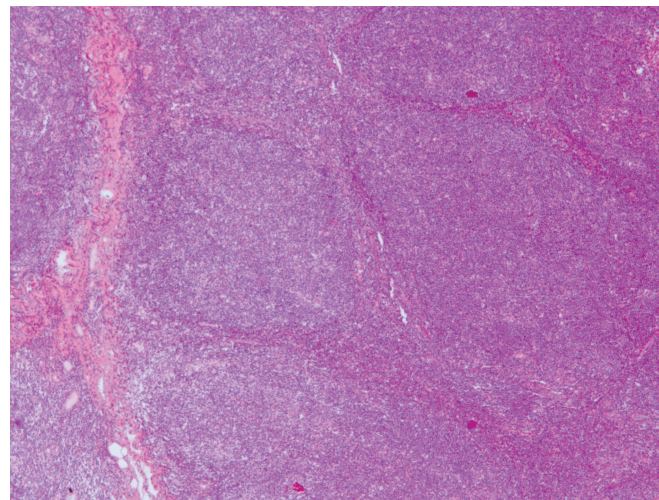


Рис. 2. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием. Крупные нодулярные структуры, окруженные тонкими прослойками фиброзной ткани; присутствует фрагмент утолщенной трабекулы. Длительно существующая лимфаденопатия. Биоптат пахового лимфатического узла. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$

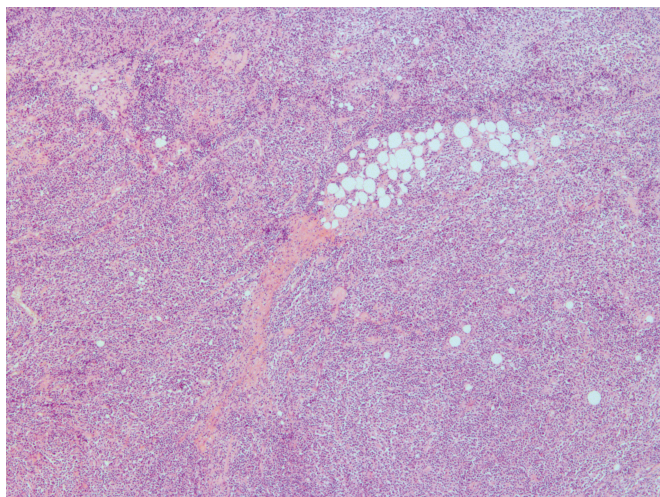


Рис. 3. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием. Участки опухоли с преобладанием диффузного роста. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$

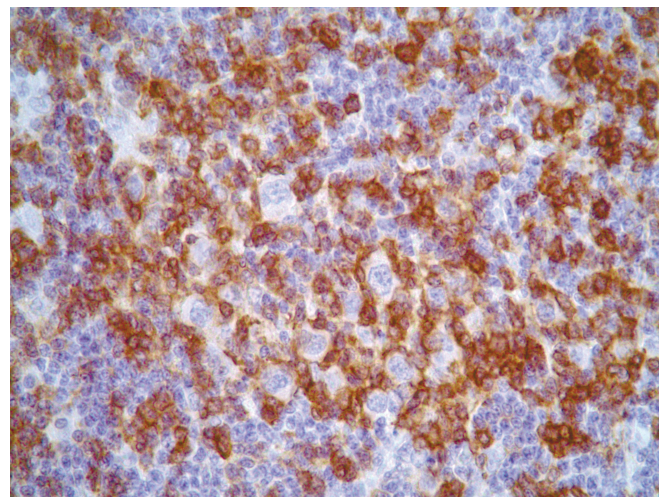


Рис. 4. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием. Крупные LP-клетки окружены розеткоподобными структурами, сформированными клетками PD1+ (Tfh). Иммуноферментный метод, $\times 400$

В последнее время часть случаев диффузного подтипа НЛХЛП диагностируют как кЛХ, богатый лимфоцитами вариант. Часть наблюдений следует относить к диффузной В-крупноклеточной лимфоме или ее подтипу — богатой Т-лимфоцитами/гистиоцитами [11].

Морфологическая диагностика НЛХЛП трудна. При создании REAL-классификации европейскими и американскими экспертами-патологами была проведена ревизия 426 случаев, собранных в Международной базе данных по ЛХ, которые первично были расценены как НЛХЛП. При морфологической и иммуногистохимической ревизии только 51 % случаев был отнесен к НЛХЛП. Реклассифицировано как кЛХ, богатая лимфоцитами, 27 % случаев, как кЛХ — 5 %. Среди остальных в 3 % случаев были диагностированы неходжкинские лимфомы, в 3 % — реактивные изменения. Не оценено 11 % наблюдений [6].

Диагноз НЛХЛП должен устанавливаться опытным морфологом с последующим обязательным выполнением иммуногистохимического исследования.

Атипичные LP-клетки обычно экспрессируют CD20, CD45 и не экспрессируют характерные для кЛХ антигены CD30 и CD15 (положительная экспрессия отмечается лишь в единичных случаях). Для подтверждения диагноза дополнительно определяют BCL-6+/-, PU.1+ (рис. 5), J-chain+, BOB.1+, IRF4/MUM.1-/+ . Различия иммунофенотипа НЛХЛП и кЛХ представлены в табл. 1.

Экспрессия пан-В-клеточных маркеров (BCL-6, активационно-индуцированная цитидиндезаминаза — AID), транскрипционных факторов и кофакторов, а также антигенов, ассоциированных с нормальными В-клетками герминативного центра, указывает на В-клеточное происхождение LP-клеток при НЛХЛП. Методом полимеразной цепной реакции также выявлено, что в опухолевых

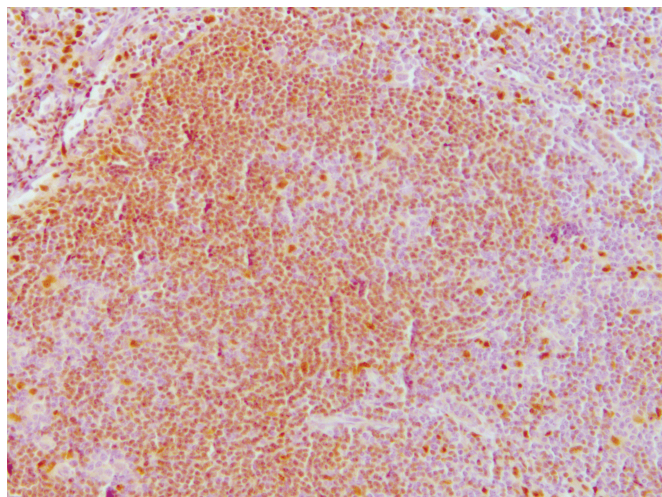


Рис. 5. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием. Крупные опухолевые LP-клетки экспрессируют В-клеточный транскрипционный фактор PU.1 с экстранодулярным расположением отдельных из них. LP-клетки расположены среди многочисленных CD20-позитивных мелких В-клеток уже существующего вторичного лимфоидного фолликула. Иммуноферментный метод, $\times 200$

клетках присутствуют с высокой частотой соматические мутации в переменных регионах генов, кодирующих синтез тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов. Кроме того, большинство выделенных LP-клеток характеризуется внутриклоновой гетерогенностью, свидетельствующей о продолжающихся соматических гипермутациях. Все вышесказанное подтверждает, что LP-клетки являются потомками В-клеток герминативных этапов дифференцировки [13–16].

Патогенетические механизмы развития болезни до конца не изучены, однако важным при НЛХЛП, так же как и кЛХ, является конститутивная активация сигнального пути NF κ B, обеспечивающая жизнеспособность опухолевых клеток и их устойчивость к апоптозу [13, 17–19].

Индолентное течение, экспрессия антигена CD20 при отсутствии маркеров CD30 и CD15 на поверхности опухолевых клеток, характерных для кЛХ, долгое время поддерживали мнение, что НЛХЛП близка к индолентным неходжкинским лимфомам, в частности к фолликулярной [16]. Однако анализ профиля экспрессии генов показал более близкую связь НЛХЛП с богатой Т-лимфоцитами В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ-БТ), диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) и кЛХ, несмотря на имеющиеся отличия в иммуногистохимическом профиле при этих заболеваниях. Вопреки ранее существовавшему мнению, не было найдено достаточного сходства в профиле экспрессии генов между НЛХЛП и фолликулярной лимфомой [13, 17, 20, 21].

ТРАНСФОРМАЦИЯ В НЕХОДЖКИНСКУЮ ЛИМФОМУ

В-клеточный фенотип, продолжающиеся внутриклональные мутации генов, кодирующих синтез иммуноглобулинов, предполагают тесные взаимоотношения НЛХЛП с В-клеточными неходжкинскими лимфомами.

В начале 90-х годов прошлого века комплексный анализ данных больных ЛХ (International database on Hodgkin's Disease — IDHD) выявил более высокий риск

Таблица 1. Иммуногистохимическое отличие нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием от классической лимфомы Ходжкина [5, 12, 13]

Лимфома Ходжкина	Иммунофенотип опухолевых клеток
НЛХЛП	CD20+, CD45+, CD30–, CD15– (в единичных случаях положительная экспрессия), BCL-6+/-, PU.1+, J-chain+, BOB.1+, MUM.1–/+
кЛХ	CD30+, CD15+, CD20–/+ (CD20+ около 20–40 % случаев), CD45–, PAX5 (слабая ядерная экспрессия), BOB.1–, MUM.1+

развития второй лимфомы у больных НЛХЛП по сравнению с кЛХ. В этом исследовании риск неходжкинской лимфомы был в 1,8 раза выше у больных НЛХЛП по сравнению с кЛХ [22]. Впоследствии эти данные были подтверждены и рядом других исследований [6, 23]. Согласно данным Европейской рабочей группы по лимфомам (European Task Force on Lymphoma — ETFL), при медиане наблюдения 6,8 года вторая лимфома была выявлена у 2,7 % (6 из 219) больных НЛХЛП [6]. В то же время частота вторых лимфом при кЛХ составила лишь 0,9 % по данным IDHD, где собраны сведения о 12 411 больных кЛХ [22]. Вышесказанное и ряд других исследований показывают, что, несмотря на индолентное течение, характерное для НЛХЛП, существует тенденция к одновременному или последовательному развитию второй лимфомы, обычно ДВКЛ или ДВКЛ-БТ [24, 25].

Молекулярные исследования, проведенные у этих больных, выявили наличие клональной связи между НЛХЛП и ДВКЛ [20, 21]. Полученные данные послужили основанием для предположения, что по крайней мере у некоторых пациентов ДВКЛ может развиваться из того же предшественника в герминативном центре, что и НЛХЛП, и в этом случае можно говорить о трансформации последней в лимфому с более агрессивным течением [26–30].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

НЛХЛП — заболевание настолько редкое, что даже крупные исследовательские центры могут представить данные всего о нескольких десятках больных за длительный период наблюдения. База данных по ЛХ Агентства рака Британской Колумбии в Канаде (The British Columbia Cancer Agency) за период с 1965 по 2006 г. имела сведения всего о 150 больных с первично установленным диагнозом НЛХЛП. Однако при пересмотре гистологических препаратов с учетом критериев классификации ВОЗ 2008 г. и проведении иммуногистохимического исследования диагноз был подтвержден только у 95 пациентов. Остальные случаи были расценены как другие варианты лимфом [26]. За 14 лет (с января 1997 г. по декабрь 2010 г.) 46 онкогематологов Западной Шотландии выявили только 70 случаев этого заболевания [31]. Из такого крупного исследовательского центра, как клиника Мейо в США, в прошлом году было сообщено о 222 больных НЛХЛП, обратившихся в клинику за 40 лет (с 1970 по 2010 г.), медиана наблюдения составила 20 лет [32]. Большинство публикаций представляет сведения о гораздо меньшем числе наблюдений.

Редкость НЛХЛП делает проблематичным проведение сравнительного исследования с кЛХ. В связи с этим большинство данных, которые способствуют

Таблица 2. Клиническая характеристика больных нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоидным преобладанием, по данным наиболее репрезентативных исследований

Показатель	Исследование						
	A. Borg-Grech et al., 1989 [34]	V.I. Pappa et al., 1995 [32]	D.P. Regula et al., 1988 [35]	E. Crennan et al., 1995 [36]	E. Orlandi et al., 1997 [26]	V. Diehl et al., 1999 [6]	L. Nogova et al., 2008 [11]
Число пациентов	110	50	73	64	68	219	394
Возраст (медиана), лет	39	36	29	29	35	35	37
Мужчины, %	75	86	84	81	68	74	75
Стадии ранние, %	70	78	76	86	75	81	79
Стадии распространенные, %	30	22	24	14	25	19	21
В-симптомы, %	12	6	Нет данных	9	15	10	9

принятию решения, получены из нерандомизированных исследований II фазы. К тому же НЛХЛП по сравнению с кЛХ характеризуется более индолентным течением с поздними рецидивами [13].

Подробный анализ клинической картины НЛХЛП, сделанный по наблюдению за большой группой больных, был впервые опубликован в 1999 г. ETFL [6]. Это исследование включало данные о 219 больных из 17 онкологических центров Европы и Америки, которым диагноз НЛХЛП был поставлен изначально и подтвержден после пересмотра гистологических препаратов в соответствии с REAL-классификацией. Сравнение клинической картины проводилось только с вариантом кЛХ, богатой лимфоцитами (кЛХ-БЛ). Большинство включенных в исследование больных получали лечение в 1980-е годы, медиана наблюдения составила 6,8 года для НЛХЛП и 8,2 года для кЛХ-БЛ.

Наиболее полный сравнительный анализ клинической картины НЛХЛП и кЛХ был представлен в 2008 г. Lucia Nogova и соавт. на основании базы данных GHSG, в которую вошло 8298 больных со всеми клиническими стадиями ЛХ, получавших лечение по протоколам HD4-HD12 с 1988 по 2002 г. [11]. Больных НЛХЛП было 394 человека, а кЛХ — 7904. Медиана наблюдения составила 50 мес.

Эти два и другие исследования позволили составить клиническую картину НЛХЛП и выявить черты, отличающие ее от кЛХ.

НЛХЛП имеет индолентное течение, о чем свидетельствует тот факт, что умеренная лимфаденопатия нередко выявляется за много лет до установления диагноза [6, 11, 32, 33]. Медиана возраста во всех исследованиях выше, чем при кЛХ, и достигает 35 лет. Преобладают мужчины и ранние стадии заболевания — более 70 % (табл. 2). Распространенные стадии, так же как и симптомы интоксикации, встречаются редко (табл. 2 и 3). В отличие от кЛХ при НЛХЛП реже бывает массивное поражение средостения, вовлечение большого числа зон лимфатических коллекторов, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Крайне редко отмечаются экстранодальные поражения и увеличение СОЭ, еще реже — поражение костного мозга [6].

ЛЕЧЕНИЕ

До недавнего времени при НЛХЛП использовались те же принципы выбора метода и объема терапии и те же стандартные протоколы, что и при кЛХ. Такой подход позволяет достичь более 90 % полных ремиссий [6, 11]. Однако индолентное течение и различия в иммунофено-

Таблица 3. Сравнение клинических характеристик больных нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоидным преобладанием и классической лимфомой Ходжкина (данные GHSG, протоколы HD4-HD12, 1988–2002 гг. [11])

Характеристика пациентов	НЛХЛП (n = 394)	кЛХ (n = 7,904)
Возраст (медиана), лет	37	33
Мужчины, %	75	56
Стадии ранние благоприятные, %	63	22
Стадии ранние неблагоприятные, %	16	39
Стадии распространенные, %	21	39
В-симптомы, %	9	40
Массивное поражение средостения, %*	31	55
Экстранодальные поражения, %	6	14
Увеличение СОЭ, %**	4	45
Поражение ≥ 3 областей лимфатических коллекторов, %	28	55
Уровень ЛДГ выше нормы, %	16	32
Выживаемость, свободная от неудач лечения, 4-летняя, %	88	82
Общая выживаемость 4-летняя, %	96	92

* Массивное поражение средостения — отношение максимального размера опухоли к максимальному диаметру грудной клетки на рентгенограмме в прямой проекции более 33,3.

** СОЭ ≥ 50 мм/ч при отсутствии В-симптомов и ≥ 30 мм/ч при наличии В-симптомов.

типе определяют особенности ведения этих больных в различных прогностических группах.

Выполнение проспективных рандомизированных исследований, как и оценка уже проведенной терапии, затруднены из-за малого числа больных в каждой клинике, к тому же отобранных за длительный период времени. Тем не менее непосредственная эффективность лечения в целом высока и достигает 96 % полных ремиссий по данным ETFL и 87,5 % — по данным GHSG, что статистически значимо превышает частоту полных ремиссий у больных кЛХ — 81,7 % ($p = 0,034$; данные GHSG) [6, 11]. Несмотря на то что сведения о длительном безрецидивном течении и выживаемости без прогрессирования (ВБП) значительно варьируют (от 45 до 80 % при 10-летнем наблюдении), результаты 10-летней общей выживаемости (ОВ), приводимые в большинстве публикаций, различаются мало и достигают 80–90 % (табл. 4). Авторы связывают такую высокую эффективность лечения НЛХЛП с преобладанием больных с ранними стадиями болезни (см. табл. 3).

При сравнении клинического течения НЛХЛП и кЛХ 4-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения (ВСНЛ), так же как и ОВ, оказалась выше у больных НЛХЛП: 88 vs 82 % и 96 vs 92 % соответственно [11].

Таблица 4. Отдаленные результаты лечения больных нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоидным преобладанием, по данным наиболее репрезентативных исследований

Исследование	Число пациентов	Выживаемость, %					
		Безрецидивная		Без прогрессирования		Общая	
		5 лет	10 лет	5 лет	10 лет	5 лет	10 лет
M.L. Hansmann et al., 1984 [37]	145	нд	нд	нд	нд	90	нд
D.P. Regula et al., 1988 [35]	73	нд	60	нд	нд	нд	82
A. Borg-Grech et al., 1989 [34]	110	88	нд	нд	нд	80	нд
E. Crennan et al., 1995 [36]	64	нд	нд	нд	74	нд	85
S. Bodis et al., 1997 [38]	75	нд	80	нд	нд	нд	93
E. Orlandi et al., 1997 [26]	68	нд	нд	нд	45	нд	71
V. Diehl et al., 1999 [6]	219	нд	нд	нд	70	нд	92
L. Nogova et al., 2008 [11]	394	нд	нд	88	нд	96	нд

нд — нет данных.

Кроме того, как показали данные ETFL, 8-летняя ВСНЛ у больных НЛХЛП зависит и от стадии заболевания: 85 % при I стадии, 71 % — при II, 62 % — при III и 24 % — при IV [6]. По данным GHSG, частота прогрессирования при НЛХЛП оказалась ниже и составила 0,3 % по сравнению с 3,7 % при кЛХ ($p = 0,0001$). Кроме того, при одинаковой частоте рецидивов (8,1 vs 7,9 % соответственно) преобладали поздние (7,4 vs 4,7 %; $p = 0,022$) над ранними (0,8 vs 3,2 % соответственно) [11]. В том же исследовании GHSG было показано, что отрицательными прогностическими факторами, определяющими контроль над опухолью (влияние на ВСНЛ) при НЛХЛП, оказались распространенные стадии заболевания ($p = 0,0092$), уровень гемоглобина ниже 105 г/л ($p = 0,0171$) и лимфопения менее 8 % ($p = 0,01$), а факторами, влияющими на ОВ, были возраст старше 45 лет ($p = 0,0125$) и распространенные стадии ($p = 0,0153$).

РАННИЕ СТАДИИ, БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ

Среди больных НЛХЛП эта группа наиболее многочисленная и составляет более 60 % всей популяции пациентов, по данным GHSG — 63 % [11]. Больные в этой группе (I–IIA стадия без факторов риска) имеют наилучший прогноз: ОВ приближается к 100 % независимо от выбора тактики ведения. Различные клиники и исследовательские группы используют разный подход — от тактики «наблюдай и жди» и хирургического удаления одиночного лимфатического узла до лучевой терапии в различном объеме (облучение только зоны поражения или радикальная лучевая терапия), только полихимиотерапии, иммунотерапии в монорежиме (ритуксимаб), а также различных комбинаций этих методов. Цель лечения — это не только излечение больного, но и максимальное предотвращение ранних и поздних осложнений терапии, особенно таких, как вторые опухоли, бесплодие, гипотиреоз, повреждение сердца и легких, а также задержка роста у детей.

В 2 небольших исследованиях из педиатрической практики после эксцизионной биопсии, которая не всегда преследовала цель радикального удаления опухоли, была применена тактика «наблюдай и жди» у части больных с локализованной IA стадией НЛХЛП [39, 40]. В одном из этих исследований с медианой наблюдения 70 мес. бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 42 % в группе без лечения по сравнению с 90 % в группе больных, получивших дополнительную терапию [39]. В другом ис-

следовании тактика «наблюдай и жди» использовалась только у пациентов с радикальным удалением пораженного лимфатического узла. Больным, которым была выполнена неполная резекция, дополнительно проводили полихимиотерапию. За время наблюдения рецидив развился только у 1 больного со II стадией, получившего полихимиотерапию после неполной резекции [40]. Впоследствии были представлены данные 2 многоцентровых исследований с большим числом больных, но меньшей длительностью наблюдения. Показано, что у пациентов с IA стадией НЛХЛП радикальное хирургическое удаление опухоли позволяет достичь полной ремиссии более чем в 85 % случаев, при медиане наблюдения 10–26 мес. частота рецидивов составляет 17–27 % [41, 42]. У половины (56 %) больных рецидивы локальные. В одном из этих исследований ВБП достигла 67 % при медиане наблюдения 48 мес., а в другом 2-летняя БСВ составила 80 % при ОВ 100 % [41, 42].

Французские ученые (Adult Lymphoma Study Group) провели сравнение выживаемости больных НЛХЛП, из которых 106 получили лечение, а у 66 пациентов использовалась тактика «наблюдай и жди» [43]. Медиана наблюдения составила 9,5 года (3–34 года после установления диагноза). Сравнение показало, что 5- и 10-летняя ВБП составила 81 и 66 % у больных, получивших лечение, и 59 и 41 % у больных, у которых использовалась тактика «наблюдай и жди», соответственно, ($p = 0,002$). Однако 10-летняя выживаемость оказалась одинаковой — 91 и 89 % соответственно. Таким образом, тактика «наблюдай и жди» наиболее оправдана у отдельных больных в педиатрической практике и у молодых взрослых, когда в связи с очень хорошим прогнозом по показателям длительной выживаемости особенно актуально избежать риска поздних осложнений лучевой и химиотерапии.

Наиболее часто при ранних стадиях НЛХЛП с благоприятным прогнозом применяют различные варианты лучевой терапии. Данные о результатах лучевой терапии опубликованы как крупными исследовательскими группами, так и отдельными институтами, и в большинстве работ подчеркивается ее высокая эффективность при длительном сроке наблюдения, особенно у больных с IA стадией [44–47]. Сравнение различных объемов лучевой терапии при ранних стадиях НЛХЛП без факторов риска представлено в исследовании R.C. Chen и соавт. [46]. Только лучевую терапию получили 106 больных. Различий в ОВ и ВБП в зависимости от объема лучевой терапии выявлено не было. Однако частота поздних

осложнений — вторых опухолей и сердечно-сосудистых заболеваний — была значительно выше в группе лучевой терапии по радикальной программе. В этом исследовании представлена небольшая группа из 7 больных, получивших только химиотерапию. Рецидивы развились у 6 из 7 пациентов, и медиана ВБП составила лишь 1,5 года. В то же время у больных, получивших лучевую терапию, медиана выживаемости достигла 30,3 года ($p < 0,001$), однако различий в ОВ не выявлено.

Другое крупное сравнительное исследование представлено германской группой GHSG. В анализ GHSG включен 131 больной, получивший лечение по протоколам HD4, HD7, HD10. Проводилось сравнение эффективности лучевой терапии в трех группах больных НЛХЛП. В 1-й группе проводилось облучение только зон исходного поражения ($n = 45$), во 2-й — облучение по принципам радикальной лучевой терапии ($n = 45$), в 3-й группе больные получали химиолучевое лечение ($n = 41$). Частота полных ремиссий оказалась одинаковой (98 %) в группах с лучевой терапией и достигла 100 % у пациентов, получивших комбинированное лечение. Не было выявлено различий в ВСНЛ (100, 92 и 97 % в трех группах соответственно) и ОВ (94, 100 и 96 % соответственно) при медиане наблюдения 43 мес. [47]. Результаты этих исследований легли в основу рекомендаций EORTC и NCCN — считать локальную лучевую терапию стандартом лечения IA стадии НЛХЛП.

Иммуногистохимические особенности НЛХЛП послужили для GHSG основанием изучить роль ритуксимаба (анти-CD20-антитела) в монорежиме у больных с IA стадией впервые диагностированного заболевания [48]. Это исследование также преследовало цель снизить риск поздних осложнений лучевой и химиотерапии. Общий ответ составил 100 % (28 больных), полные ремиссии достигнуты у 85,7 % из них. Однако отдаленные результаты оказались хуже, чем при лучевой или комбинированной терапии. При медиане наблюдения 43 мес. 3-летняя ВБП составила 81 %, а рецидивы были выявлены у 25 % больных. Это исследование определило тенденцию использовать ритуксимаб в сочетании с локальной лучевой терапией как альтернативный вариант при лечении локальных стадий НЛХЛП.

Клиническое наблюдение 1

Больная Е.О.В. в июне 2009 г. обратилась в поликлинику ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с жалобами на опухолевое образование на медиальной поверхности левого локтевого сустава. При осмотре состояние удовлетворительное, в области медиальной поверхности левого локтевого сустава пальпируется мягкотканное образование размером 3 × 4 см. Другие группы лимфатических узлов не увеличены.

Проведена эксцизионная биопсия опухоли в левой локтевой области (23.06.2009 г.). **Иммуногистохимическое заключение:** в пределах крупных опухолевых нодулей опухолевые клетки с морфологией L&H-клеток экспрессируют CD20 (интенсивная мономорфная мембранная реакция), BCL-6, PAX5; часть клеток CD30-позитивна (слабая мембранная реакция). Выражен экстранодулярный опухолевый компонент CD20+. В основе нодулей отмечается выраженная организованная сеть фолликулярных дендритных клеток (ФДК) CD23+. При реакции с CD15 позитивны гранулоциты. При реакции с

CD3 позитивны Т-клетки реактивного микроокружения. В части опухолевых нодулей определяются остатки светлых центров размножения уже существующих фолликулов. Картина соответствует НЛХЛП с нодулярно-диффузным характером роста.

При обследовании, включавшем КТ органов грудной клетки и ПЭТ-исследование, других проявлений заболевания не выявлено. Установлена IA стадия заболевания.

Лечение: с 03.08.2009 по 26.08.2009 г. проведена лучевая терапия на левую локтевую область (РОД 2 Гр, СОД 24 Гр). С 20.08.2009 по 10.09.2009 г. выполнено 4 введения ритуксимаба в дозе 375 мг/м² (700 мг) 1 раз в неделю. Констатирована полная ремиссия.

Осенью 2012 г. больная заметила увеличенный лимфатический узел на шее слева. При обследовании по данным УЗИ на шее слева определялся лимфатический узел размером 2,5 × 0,9 × 3,8 см, в надключичной области лимфатические узлы до 0,5 × 0,3 см, по задней поверхности шеи — до 0,7 × 0,3 см. В других регионарных зонах патологически измененные лимфатические узлы не определяются.

Проведена биопсия увеличенного лимфатического узла на шее слева (21.12.2012 г.). **Гистологическое заключение:** в ткани лимфатического узла морфологическая картина смешанной лимфоидной гиперплазии реактивного характера. Достоверных признаков опухолевого роста (в частности, ЛХ) не обнаружено.

Сохраняется полная ремиссия, длительность ремиссии 54 мес.

РАННИЕ СТАДИИ, НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ И РАСПРОСТРАНЕННЫЕ СТАДИИ

По данным GHSG, эти группы составляют только 37 % (16 и 21 % соответственно) общей популяции больных НЛХЛП [11]. Как и при ранних стадиях с благоприятным прогнозом, так и при лечении больных НЛХЛП других прогностических групп используются те же принципы и те же программы, что и при лечении кЛХ. В большинстве случаев применяют схемы химиотерапии с антрациклинами (ABVD, EBVM, NOVP, BEACOPP, CHOP), 6–8 циклов с последующим облучением больших остаточных опухолевых масс или зон исходного поражения.

Наиболее репрезентативным оказалось исследование GHSG, включившее 394 больных НЛХЛП, которые получили лечение в 1988–2002 гг. по различным протоколам комбинированной химиолучевой терапии с содержащими антрациклин схемами, включавшими также алкилирующие препараты (от COPP/ABVD до BEACOPP-эскалированный). ВСНЛ у 83 больных с распространенными стадиями НЛХЛП составила 77 %, а ОВ — 96 % при медиане наблюдения 50 мес. [11].

В рандомизированное исследование, проведенное Cancer and Leukemia Group B и Dana-Farber Cancer Institute and Joint Center for Radiation Therapy, было включено 32 больных НЛХЛП из 1340 больных ЛХ [49]. В этом исследовании показана более высокая частота рецидивов в группе больных, не получавших алкилирующих препаратов: 75 % для ABVD или EVA vs 32 % для MOPP или MOPP/ABVD.

В исследовании M.D. Anderson Cancer Center был предложен иной, аналогичный В-клеточным неходжкинским лимфомам, подход к лечению НЛХЛП — схема

R-CHOP [50]. С 1995 по 2010 г. 20 больных (у 8 — I—II стадия, у 12 — III—IV стадия) получили лечение по схеме R-CHOP, а 32 — по содержащим антрациклин схемам (ABVD, NOVP) без ритуксимаба. Лучевая терапия проведена у части больных в обеих группах. В группе получавших ритуксимаб общий ответ составил 100 %, у 90 % больных достигнута полная ремиссия, не было ни одного рецидива или трансформации в ДВКЛ (1 больной умер в полной ремиссии по неизвестной причине). При медиане наблюдения 42 мес. 5-летняя ВВП в группе больных, получавших ритуксимаб, составила 95 %, ОВ — 95 %, а в группе больных, не получавших ритуксимаб, — 71 и 91 % соответственно. В группе без ритуксимаба констатировано 6 рецидивов НЛХЛП и у 2 больных произошла трансформация: в 1 случае в ДВКЛ, в другом — в ДВКЛ-БТ.

Комбинация ритуксимаба с полихимиотерапией включена в рекомендации NCCN как альтернативный вариант при лечении как ранних стадий с неблагоприятным прогнозом, так и распространенных стадий НЛХЛП.

Клиническое наблюдение 2

Больной У.И.М., 46 лет, в сентябре 2010 г. обратился в поликлинику ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с жалобами на слабость, субфебрильную температуру. При обследовании выявлена забрюшинная лимфаденопатия.

В октябре 2010 г. выполнена лапароскопическая биопсия увеличенного забрюшинного лимфатического узла.

Гистологическое исследование: морфологическую картину в лимфатическом узле следует дифференцировать с гиперплазией лимфоидной ткани и периферической мелкоклеточной лимфомой. Для уточнения диагноза необходимо иммуногистохимическое исследование.

Иммуногистохимическое исследование: в ткани лимфатического узла присутствуют явления фолликулярной гиперплазии. Фолликулы CD20+ со светлыми центрами размножения, клетки которых экспрессируют CD10, BCL-6 и не экспрессируют BCL-2 (клоны 124 и E17). Зона мантии фолликулов IgD+ с наличием прогрессивно трансформированных центров размножения (ПТЦР): CD20+ с большим количеством в пределах ПТЦР клеток мантии IgD+, Т-клеток (CD3+) с низким уровнем пролиферативной активности по Ki-67. В основе ПТЦР — компактный каркас ФДК CD23+. В одном из кусочков ткани лимфатического узла на фоне фолликулярной гиперплазии ПТЦР имеется несколько крупных нодулярных структур, в пределах которых опухолевые клетки с морфологией LP-клеток, экспрессирующие CD20 (интенсивная мембранная реакция), BCL-6 и не экспрессирующие BCL-2 и CD30. LP-клетки окружены PD1- и CD57-позитивными розеткоподобными структурами, расположены среди выраженной сети ФДК CD23+ в пределах описанных выше нодулярных структур. CD30 экспрессируют крупные активированные клетки в пределах зоны мантии вторичных фолликулов с морфологией центробластов, иммунобластов. При реакции с CD15 позитивны нейтрофильные гранулоциты.

Заключение: в лимфатическом узле (в одном из кусочков) морфологические и иммуногистохимические признаки субстрата НЛХЛП с очаговым характером поражения, развившегося на фоне фолликулярной гиперплазии с ПТЦР. Данных за фолликулярную лимфому не обнаружено.

При обследовании, включавшем КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза и ПЭТ-исследование, установлена IIIA стадия заболевания с поражением шейных лимфатических узлов с обеих сторон, надключичных и подмышечных слева, забрюшинных и внутрибрюшных.

Лечение: с 28.02.2011 по 07.09.2011 г. проведено 6 циклов полихимиотерапии по схеме R-ABVD. По данным клинического обследования, КТ и ПЭТ констатирована полная ремиссия, которая сохраняется в течение 29 мес.

Клиническое наблюдение 3

Больной Д.А.В., 28 лет, в июле 2009 г. обратился в поликлинику ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с жалобами на увеличение подмышечных лимфатических узлов слева.

В июле 2009 г. выполнена биопсия увеличенного подмышечного лимфатического узла. **Гистологическое исследование:** в ткани лимфатического узла гистоархитектоника нарушена за счет крупных нодулярных структур без признаков перинодального кольцевидного фиброза. В пределах крупных нодулей среди мелкоклеточного микроокружения дискретно расположены крупные светлые клетки с многолопастными ядрами с морфологией LP-клеток. Промежуточные синусы на некотором протяжении контурируются. В медуллярных тяжах преобладают плазматические клетки. Заключение: в лимфатическом узле морфологическая картина соответствует НЛХЛП с нодулярным ростом.

Иммуногистохимическое исследование: в пределах крупных нодулей выражена мелкоклеточная В-клеточная инфильтрация (CD20+, PAX5+, BOB.1+). Крупные клетки с описанной выше морфологией, расположенные дискретно в пределах нодулей среди мелкоклеточного компонента, экспрессируют CD20 (интенсивная мембранная реакция), CD45, BCL-6 и PAX5 (интенсивная ядерная реакция). Отмечается нерезко выраженный экстранодулярный опухолевый (L&H-клетки) компонент. При реакции с CD15 позитивны немногочисленные гранулоциты в ткани лимфатического узла. Активационный антиген CD30 экспрессирован в незначительном количестве активированными мелкими лимфоидными клетками, плазмочитами, укрупненными лимфоидными клетками. В основе нодулей — широкая сеть ФДК CD23+ с признаками дезорганизации разной степени выраженности. Т-клетки (CD3+), в частности фолликулярные Т-клетки (PD1+), формируют розеткоподобные структуры вокруг опухолевых клеток с морфологией L&H-клеток.

Заключение: морфоиммуногистохимическая картина соответствует НЛХЛП с нодулярным ростом. Данных за ДВКЛ-БТ не обнаружено.

При обследовании, включавшем КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза и ПЭТ-исследование, установлена IIA стадия заболевания с поражением подключичных и подмышечных слева лимфатических узлов.

Лечение: с 26.08.2009 по 15.10.2009 г. проведено 2 цикла полихимиотерапии по схеме R-ABVD. По данным клинического обследования, КТ и ПЭТ констатирована полная ремиссия. С 24.11.2009 по 15.12.2009 г. проведена лучевая терапия на левую шейно-над-подключичную и левую подмышечную области до СОД 32 Гр. Ремиссия сохраняется в течение 53 мес.

ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ И ТРАНСФОРМАЦИЙ НЛХЛП В АГРЕССИВНЫЕ В-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ

При подозрении на рецидив НЛХЛП необходима повторная биопсия, чтобы исключить трансформацию в более агрессивную лимфому — ДВКЛ. Наиболее часто выявляется подтип ДВКЛ-БТ [24, 51]. В исследовании ETEL, по данным биопсии, выполненной при рецидивах НЛХЛП, в 14 % случаев диагностирована ЛХ, в 10 % — неходжкинская лимфома [6]. По данным Adult Lymphoma Study Group, представившей 66 больных с рецидивом НЛХЛП, трансформация констатирована у 19 человек, кумулятивный риск трансформации в ДВКЛ составил 12 % на 10 лет [43]. Медиана до трансформации была 4,5 года после установления диагноза НЛХЛП. По данным исследования British Columbia Cancer Agency (ВССА), медиана до трансформации составила 8,1 года у 13 из 95 больных НЛХЛП, а риск трансформации — 7, 15 и 31 % для 5, 10 и 15 лет соответственно. ОВ также оказалась хуже в группе больных с трансформацией [24]. Факторами риска трансформации НЛХЛП в ДВКЛ, по данным ВССА, стали вовлечение селезенки ($p = 0,006$) и распространенные стадии заболевания ($p = 0,057$), а по данным Stanford — вовлечение лимфоидных органов ниже диафрагмы. По данным клиники Мейо (222 больных НЛХЛП), трансформация чаще констатирована у больных, подвергнутых облучению в качестве терапии первой линии ($p = 0,0035$) [24, 30, 51].

По мнению многих авторов, лечение рецидивов НЛХЛП значительно успешнее, чем лечение рецидивов кЛХ [6, 11, 13, 46]. Возможно, это связано с большим числом больных с ранними стадиями, получивших менее интенсивную терапию при первичном лечении, а также с более поздними сроками развития рецидивов (медиана 3,3–8,1 года, диапазон 0,4–18,3 года), чем у больных кЛХ [24, 43]. Adult Lymphoma Study Group представила данные о 10-летней выживаемости больных после рецидива НЛХЛП и показала, что она не отличается от таковой у больных без рецидива и равна 94 и 95 % соответственно ($p = 0,59$). В то же время 10-летняя ОВ у пациентов с трансформацией в ДВКЛ была существенно ниже, чем у лиц с подтвержденной в рецидиве гистологической картиной НЛХЛП, и составила лишь 76 % ($p = 0,006$ при сравнении с группой с рецидивами, $p = 0,0001$ при сравнении всех трех групп) [43].

В отличие от кЛХ, стандарты лечения больных с морфологически подтвержденным рецидивом НЛХЛП в настоящее время четко не определены из-за малого числа наблюдений с рецидивами в большинстве клиник [11, 43]. Рецидив может развиваться медленно, в течение длительного периода, иногда многих лет без клинических проявлений или с незначительным увеличением периферических лимфатических узлов. Наблюдение более всего подходит для этой группы больных. Выбор терапии определяется многими факторами, включая предшествующее лечение, стойкость ремиссии, возраст пациента, общий статус и сопутствующие заболевания. Как указывалось выше, клинически выявленный рецидив обязательно должен быть подтвержден биопсией с иммуногистохимическим исследованием для исключения трансформации в агрессивную В-клеточную лимфому.

Наряду со стандартным для кЛХ лечением рецидивов (применение высокодозной химиотерапии [ВДХТ] с ауто-

логичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [аутоТГСК]) используются и другие методы: локальная лучевая терапия, только химиотерапия или комбинация лучевой и химиотерапии. Однако в отличие от кЛХ данные об эффективности различных видов терапии, в т. ч. ВДХТ с аутоТГСК, немногочисленны, основываются на ретроспективной оценке и включают небольшое число наблюдений. Использование подходов, принятых для кЛХ — предпочтение ВДХТ с аутоТГСК, не всегда оправдано, особенно у больных с небольшой опухолевой массой при рецидиве и индолентном течении заболевания. Роль ВДХТ с аутоТГСК в лечении рецидивов НЛХЛП остается неясной.

M.D. Anderson Cancer Center представил данные о 26 больных, получавших лечение с 1990 по 2008 г., которым проведена ВДХТ с аутоТГСК по поводу рецидива НЛХЛП: при медиане наблюдения 50 мес. 5-летняя БСВ составила 69 %, ОВ — 76 % [52]. Университет американского штата Небраска представил данные о ВДХТ, проведенной между 1987 и 2002 г. в связи с рецидивом или рефрактерным течением 19 больным НЛХЛП и 229 больным кЛХ [53]. Как 5-летняя ОВ, так и ВВП оказались идентичными и составили 50 vs 39 % ($p = 0,30$) и 56 vs 53 % ($p = 0,36$) соответственно. Однако в исследовании С. Jackson и соавт. медиана ВСНЛ составила лишь 39,2 мес. у 8 больных с рецидивами НЛХЛП, получивших ВДХТ с аутоТГСК: у 5 пациентов развился рецидив, но 3 остаются под наблюдением в полной ремиссии [54].

В исследовании французской группы Adult Lymphoma Study Group у 19 из 66 больных с гистологически подтвержденным рецидивом НЛХЛП, получивших различные виды лечения по поводу первого рецидива, констатирована трансформация в ДВКЛ [43]. ВДХТ с аутоТГСК получило 8 (15 %) пациентов с трансформацией в ДВКЛ. ОВ после ВДХТ с аутоТГСК составила 60 % и не отличалась от выживаемости 11 больных с трансформацией в ДВКЛ, проходивших другие виды лечения. Однако, как указывалось выше, ОВ была хуже, чем у больных с рецидивами НЛХЛП без трансформации.

Учитывая почти 100%-й уровень экспрессии CD20 на LP-клетках и частую трансформацию НЛХЛП в ДВКЛ, вполне понятен интерес к использованию ритуксимаба при рецидивах, особенно в случаях с трансформацией. GHSG и в Stanford было инициировано 2 проспективных исследования II фазы по лечению рецидивов НЛХЛП с целью определить роль ритуксимаба [55, 56]. Исследование Stanford включало 18 пациентов с рецидивами НЛХЛП, которые получали только ритуксимаб в стандартной дозе еженедельно 4 нед. или 4 введения ритуксимаба + поддерживающая терапия препаратом в течение 2 лет. Общий ответ достигнут у 100 % больных, полные ремиссии — у 76 % [56]. В обеих группах медиана ОВ не была достигнута, 5-летняя ВВП составила 36,4 % в группе без поддерживающего лечения и 71,4 % для больных, получивших поддерживающую терапию. Однако статистически значимого различия выявлено не было, что, вероятно, объясняется малым числом пациентов в группах. Аналогичные результаты получены GHSG, проводившей лечение 15 больных с рецидивами НЛХЛП в режиме еженедельного введения ритуксимаба в течение 4 нед. в стандартной дозе. Медиана ВВП достигла 33 мес., медиана ОВ не достигнута [55]. Эти результаты показали, что, хотя использование ритуксимаба в моно-

режиме при рецидивах НЛХЛП недостаточно для многих больных, хорошая переносимость препарата позволяет искать возможности сочетания его с другими методами терапии при рецидивах заболевания. Подтверждением этого тезиса может служить сообщение Н.С. Park и соавт. о 2 больных, получивших лечение по схеме R-ICE (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, этопозид) и достигших полной ремиссии длительностью 8+ и 16+ мес. [56], а также работы других авторов [57, 58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из приведенного обзора следует, что в большинстве случаев НЛХЛП — заболевание с индолентным течением, в настоящее время высоко курабельное и с хорошим прогнозом. Многие больные НЛХЛП умирают не от прогрессирования лимфомы, а от поздних осложнений лечения — сердечно-сосудистых заболеваний и вторых опухолей. Следовательно, стратегией будущей терапии НЛХЛП должна быть разработка лечебных программ с низкой непосредственной и, особенно, поздней токсичностью, которые не снижают качества жизни больных. Такой эффект может быть достигнут, по крайней мере частично, при внедрении ритуксимаба в стандартные протоколы первой линии терапии. В свою очередь, это могло бы уменьшить или даже исключить из лечебных программ наиболее токсичные химиопрепараты. К сожалению, к настоящему времени результаты проспективных клинических исследований таких программ еще не опубликованы. Кроме химио- и иммунотерапии лучевая терапия также может быть предметом для дальнейшей оптимизации лечения. Современные методики облучения позволяют не только уменьшить размер полей и дозы, но и существенно уменьшить лучевую нагрузку на здоровые ткани. Учитывая высокую вероятность излечения НЛХЛП, необходимы дальнейшие усилия по оптимизации терапии в этой группе больных.

При рецидивах НЛХЛП стандарты лечения до настоящего времени не определены. Для окончательных выводов требуется большее число проспективных исследований и дальнейший анализ роли ВДХТ с аутоТГСК, а также ритуксимаба. Предпринимаются попытки определить роль других таргетных препаратов при НЛХЛП. В настоящее время GHSG проводит проспективное исследование II фазы по эффективности полностью гуманизованного анти-CD20-антитела офатумумаба у больных с гистологически подтвержденным рецидивом НЛХЛП [58]. Другой таргетный препарат — ингибитор тирозинкиназы Брутона ибрутиниб, показавший свою эффективность при хроническом лимфолейкозе и мантийноклеточной лимфоме, может оказаться также эффективным при НЛХЛП [59].

Несмотря на довольно большое разнообразие мнений о том, как следует лечить НЛХЛП, основные принципы современной терапии наиболее четко изложены в статье R.H. Advani и R.T. Hople «Как я лечу нодулярную лимфому Ходжкина с лимфоидным преобладанием» («How I treat lymphocyte predominant Hodgkin Lymphoma»)[51](табл. 5).

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

Таблица 5. Рекомендации по оптимальному лечению впервые выявленной нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием и рецидивов заболевания (цит. по [51, 60])

Статус заболевания	Рекомендации
Впервые выявленные ранние стадии	
Стадии IA–IIA	1. Облучение только вовлеченных зон* 2. Наблюдение, если стадия IA и лимфатический узел удален полностью (радикально)
Стадии IB–IIB	1. Облучение только вовлеченных зон* 2. Ритуксимаб + химиотерапия с последующим облучением зон исходного поражения (обсуждается для стадии IIB или для ранних стадий без симптомов интоксикации, но с лимфатическими узлами ≥ 5 см): а. R-CHOP + облучение зон исходного поражения* б. R-ABVD + облучение зон исходного поражения* в. R-CVP + облучение зон исходного поражения*
Распространенные стадии	
Стадии III–IVA/B	1. Ритуксимаб + химиотерапия: а. R-CHOP б. R-ABVD в. R-CVP
Рецидивы/рефрактерность	1. Ритуксимаб в стандартном режиме с последующей поддерживающей терапией 2. ВДХТ с аутоТГСК (если множественные рецидивы)
Трансформация в ДВКЛ	1. R-CHOP, если R-CHOP или R-ABVD ранее не применялись 2. Если схема R-CHOP ранее применялась, R-ICE** или любой аналогичный режим, используемый при рецидивах ДВКЛ, с последующей ВДХТ с аутоТГСК

* Лучевая терапия в стандартном режиме: по 1,8–2,0 Гр 5 дней в неделю до СОД 30–36 Гр.

** R-ICE — ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, этопозид.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jackson H., Parker F. Hodgkin's disease II. Pathology. N. Engl. J. Med. 1944; 231: 35–44.
2. Lukes R., Butler J., Hicks E. Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathological picture. Cancer. 1966; 19: 317–44.
3. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood. 1994; 84: 1361–92.
4. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H. et al. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001: 240–3.
5. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. (eds.) WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008.
6. Diehl V., Sextro M., Franclin J. et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte predominant Hodgkin's disease: report from European Task Force on Lymphoma (ETFL) Project on lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. J. Clin. Oncol. 1999; 17: 776–83.
7. Saarinen S., Pukkala E., Vahteristo P. et al. High Familial Risk in Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. JCO. 2013; 31(7): 938–43.
8. Mason D.Y., Banks P.M., Chan J. et al. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. A distinct clinicopathological entity. Am. J. Surg. Pathol. 1994; 18: 526–30.
9. Engert A., Horning S.J. (eds.) Hodgkin Lymphoma: A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics (Hematologic Malignancies). Springer, 2011.
10. Ковригина А.М., Пробатова Н.А. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. Медицинское информационное агентство, 2007. [Kovrigina A.M., Probatova N.A. *Limfoma Khodzhhkina i krupnokletochnye limfomy.* (Hodgkin's lymphoma and larg cell lymphomas.) Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo Publ.; 2007.]
11. Nogova L., Reineke T., Brillant C. et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 434–9.
12. Лимфома Ходжкина. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. Современная онкология. Экстравыпуск. 2013: 11–5.

[Poddubnaya I.V., Savchenko V.G., eds. *Limfoma Khodzhkina. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zaboolevaniy.* (Hodgkin's lymphoma. Russian clinical guidelines in diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders.) Sovremennaya onkologiya. Additional release; 2013. pp. 11–5.]

13. Fanale M. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: what is the optimal treatment? Hematology (EHA 2013 Education book). 2013; 406–16.
14. Kuppers R., Rajewsky K., Zhao M. et al. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B-cells at various stages of development. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994; 91: 10962–6.
15. Marafioti T., Hummel M., Anagnostopoulos I. 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.
16. Isaacson P.G. Malignant lymphomas with a follicular growth pattern. Histopathology. 1996; 28(6): 487–95.
17. Brune V., Tiacchi E., Pfeil I. 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.
18. Mottok A., Renne C., Willenbrock K. et al. Somatic hypermutation of SOCS1 in lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma is accompanied by high JAC2 expression and activation of STAT6. Blood. 2007; 110(9): 3387–90.
19. Schumacher A.M., Schmitz R., Brune V. et al. Mutations in the genes coding for den NJ-kB regulation factors Ikb α and A20 are uncommon in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Haematologica. 2010; 95: 153–7.
20. Liso A., Capello D., Marafioti T. et al. Aberrant somatic hypermutation in tumor cells of nodular lymphocyte-predominant and classic Hodgkin lymphoma. Blood. 2006; 108(3): 1013–20.
21. Rahemtullah A., Reichard K.K., Preffer F.I. et al. A double-positive CD4+CD8+ T-cells population is commonly found in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. Am. J. Clin. Pathol. 2006; 125(5): 153–7.
22. Henry-Amar M. Second cancer after treatment for Hodgkin's disease: a report from the International Database on Hodgkin's disease. Ann. Oncol. 1992; 3(Suppl. 4): 117.
23. Saad J., Sirop S.J., Habermann T.M. et al. Diffuse Large B-Cell Transformation in Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma: Incidence, Risk Factors and Outcomes After a Forty-Year Experience From a Single Institution. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2012; 120: 1525.
24. Al-Mansour M., Connors J.M., Gascoyne R.D. et al. Transformation to Aggressive Lymphoma in Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 793–9.
25. Bennett M.H., MacLennan K.A., Vaughan Hudson G. et al. Non-Hodgkin's lymphoma arising in patients treated for Hodgkin's disease in the BNLI: A 20-year experience—British National Lymphoma Investigation. Ann. Oncol. 1991; 2(Suppl. 2): 83–92.
26. Orlandi E., Lazzarino M., Brusamolino E. et al. Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease: Long-term observation reveals a continuous pattern of recurrence. Leuk. Lymphoma. 1997; 26: 359–68.
27. Wickert R.S., Weisenburger D.D., Tierens A. et al. Clonal relationship between lymphocytic predominance Hodgkin's disease and concurrent or subsequent large-cell lymphoma of B lineage. Blood. 1995; 86: 2312–20.
28. Hell K., Hansmann M.L., Pringle J.H. et al. Combination of Hodgkin's disease and diffuse large cell lymphoma: An in situ hybridization study for immunoglobulin light chain messenger RNA. Histopathology. 1995; 27: 491–9.
29. Greiner T.C., Gascoyne R.D., Anderson M.E. et al. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease associated with large-cell lymphoma: Analysis of Ig gene rearrangements by V-J polymerase chain reaction. Blood. 1996; 88: 657–66.
30. Sirop S.J., Habermann T.M., Macon W.R. et al. Diffuse Large B-Cell Transformation in Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma: Incidence, Risk Factors and Outcomes After a Forty-Year Experience From a Single Institution. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2012; 120(21): Abstract 1525.
31. Farrell K., McKay P., Leach M. Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma behaves as a Distinct Clinical Entity with Good Outcome: Evidence from 14 year Follow-up from the West of Scotland Cancer Network. Ann. Oncol. 2011; 22(Suppl. 4): Abstract 291.
32. Pappa V.I., Norton A.J., Gupta R.K. et al. Nodular type of lymphocyte predominant Hodgkin's disease. A clinical study of 50 cases. Ann. Oncol. 1995; 6(6): 559–65.
33. Connors J.M. Lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma. ASH (Education Program Book). 2001; 1: 187–90.
34. Borg-Grech A., Radford J.A., Crowther D., Swindell R., Harris M. A comparative study of the nodular and diffuse variants of lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. J. Clin. Oncol. 1989; 7(9): 1303–9.
35. Regula D.P. Jr., Hoppe R.T., Weiss L.M. Nodular and diffuse types of lymphocyte predominance Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med. 1988; 318(4): 214–9.
36. Crennan E., D'Costa I., Liew K.H. et al. Lymphocyte predominant Hodgkin's disease: a clinicopathologic comparative study of histologic and

immunophenotypic subtypes. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995; 31(2): 333–7.

37. Hansmann M.L., Zwingers T., Boske A., Loffler H., Lennert K. Clinical features of nodular paragranuloma (Hodgkin's disease, lymphocyte predominance type, nodular). J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1984; 108(3): 321–30.
38. Bodis S., Kraus M.D., Pinkus G. et al. Clinical presentation and outcome in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. J. Clin. Oncol. 1997; 15(9): 3060–6.
39. Pellegrino B., Terrier-Lacombe M.J., Oberlin O. et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma in children: therapeutic abstinence after initial lymph node resection — a study of the French Society of Pediatric Oncology. J. Clin. Oncol. 2003; 21: 2948–52.
40. Murphy S.B., Morgan E.R., Katzenstein H.M. et al. Results of little for not treatment for lymphocyte-predominant Hodgkin disease in children and adolescents. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2003; 25: 684–7.
41. Mauz-Koerholz C., Hasenclever D., Gorde-Grosjean S. et al. Surgical resection alone in children with limited stage lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma — the experience of the EuroNet-PHL group [abstract]. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2006; 108(11): 2470.
42. Appel B., Ehrlich P., Chen L. et al. Treatment of pediatric stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma with surgical resection alone: A report from the Children's Oncology Group. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 9524.
43. Biasoli I., Stamatoullas A., Meignin V. et al. Nodular, Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma. Cancer. 2010; 116: 631–9.
44. Schlembach P., Wilder R., Jones D. et al. Radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. Cancer J. 2002; 8(5): 377–83.
45. Wirth A., Yuen K., Barton M. et al. Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australian Radiation Oncology Lymphoma Group. Cancer. 2005; 104(6): 1221–9.
46. Chen R.C., Chin M.S., Ng A.K. et al. Early stage, lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: patient outcomes from a large, single-institution series with long follow-up. J. Clin. Oncol. 2010; 28(1): 136–41.
47. Nogova L., Reineke T., Eich H.T. et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patient with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). Ann. Oncol. 2005; 16(10): 1683–7.
48. Eichenauer D.A., Fuchs M., Pluetschow A. et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. Blood. 2011; 118(16): 4363–5.
49. Canellos G.P., Mauch P. What Is the Appropriate Systemic Chemotherapy for Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma? J. Clin. Oncol. 2010; 28(1): e8.
50. Fanale M.A., Lai C.M., McLaughlin P. et al. Outcomes of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Lymphoma (NLPHL) Patients Treated with R-CHOP. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2010; 116(21): Abstract 2812.
51. Advani R.H., Hope R.T. How I treat lymphocyte predominant Hodgkin Lymphoma. Blood. 2013; 122(26): 4182–8.
52. Karuturi M., Hosing C., Fanale M. et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Biol. Blood Marrow Transplant. 2013; 19(6): 991–4.
53. Bierman P., Naushad H., Loberiza F. et al. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) for lymphocyte predominant Hodgkin's disease [abstract]. Blood. 2006; 108(11): Abstract 3061.
54. Jackson C., Sirohi B., Cunningham D. et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma — clinical features and treatment outcomes from a 30-year experience. Ann. Oncol. 2010; 21(10): 2061–8.
55. Eichenauer D.A., Fuchs M., Pluetschow A. et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. Blood. 2011; 118(16): 4363–5.
56. Park H.C., Jung S.H., Ahn J.S. et al. Rituximab plus ifosfamide, carboplatin and etoposide for T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma arising in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. Case Rep. Oncol. 2012; 5(2): 413–9.
57. Ekstrand B.C., Lucas J.B., Horwitz S.M. et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. Blood. 2003; 101(11): 4285–9.
58. Schulz H., Rehwald U., Morschhauser F. et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). Blood. 2008; 111(1): 109–11.
59. Advani R.H., Buggy J.J., Sharman J.P. et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. J. Clin. Oncol. 2013; 31(1): 88–94.
60. Advani R.H., Horning S.J., Hope R.T. et al. Mature results of a Phase II Study of Rituximab Therapy for Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. J. Clin. Oncol. 2014; 32(9): 912–8.