

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

Клинико-патоморфологическое сопоставление различных иммуноморфологических подвариантов нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием на этапе первичной диагностики опухоли

И.А. Шуплецова, А.М. Ковригина, Т.Н. Моисеева, Е.И. Дорохина, С.М. Куликов

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

РЕФЕРАТ

Актуальность. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) — редкий подтип лимфомы Ходжкина с вариабельным характером роста и иммуногистоархитектоникой опухолевого субстрата. Выделение подгрупп пациентов в зависимости от иммуногистохимических (ИГХ) подвариантов опухоли необходимо для оценки прогноза заболевания и разработки новых подходов к дифференцированной терапии.

Цель. Оценить клиническое течение НЛХЛП у пациентов с различными ИГХ-подвариантами заболевания с выделением подгруппы с неблагоприятным прогнозом.

Материалы и методы. В патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2010 по 2017 г. проведен морфологический и ИГХ-анализы биоптатов лимфатических узлов и трепанобиоптатов костного мозга 60 пациентов с НЛХЛП. Исследуемую группу составили 47 мужчин и 13 женщин (соотношение мужчин/женщин 3,6:1) в возрастном диапазоне 17–68 лет (медиана 37 лет). ИГХ-исследование с расширенной панелью антител проводилось во всех случаях с определением ИГХ-подвариантов в соответствии с классификацией ВОЗ-2017.

Результаты. Среди случаев НЛХЛП с вариантной иммуногистоархитектоникой проведенное клинико-иммуноморфологическое сопоставление позволило выделить три подгруппы, различающиеся выраженностью участков, подобных В-крупноклеточной лимфоме, богатой Т-клетками/гистиоцитами (THRLBCL), в срезе лимфатического узла/биоптате иной локализации и характеризующиеся различным клиническим течением заболевания. В подгруппе с наличием THRLBCL-подобных участков 50 % и более отмечалось преобладание IV клинической стадии и статистически значимо большее количество экстранодальных зон поражения.

Заключение. При НЛХЛП наиболее неблагоприятное клиническое течение имеет подгруппа пациентов, в

LYMPHOID TUMORS

A Clinical and Pathological Comparison of Different Immunomorphological Subvariants of Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma at Initial Diagnosis

IA Shupletsova, AM Kovrigina, TN Moiseeva, EI Dorokhina, SM Kulikov

National Medical Hematology Research Center, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

ABSTRACT

Background. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma (NLPHL) is a rare Hodgkin's lymphoma subtype with a variable growth pattern and immune tissue architecture of tumor. Clustering of patients into subgroups based on immunohistochemical (IHC) tumor subvariants is essential for prognosis assessment and development of new differentiated treatment approaches.

Aim. To study clinical course of NLPHL in patients with different IHC-subvariants of the disease and identify a poor prognosis subgroup.

Materials & Methods. From 2010 to 2017 the Department of Anatomic Pathology at the National Medical Hematology Research Center undertook morphological and IHC-analysis of lymph node and bone marrow core biopsies of 60 NLPHL patients: 47 men and 13 women (male/female ratio of 3.6:1) aged 17–68 years (median 37 years). IHC-analysis with expanded panel of antibodies was performed in all cases of determining IHC-subvariants in accordance with WHO-2017 classification.

Results. The clinical and immunomorphological comparative study of NLPHL with variant immune tissue architecture allowed to divide the patient population into three subgroups with differently manifested areas similar to T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma (THRLBCL) in lymph node sections or other site biopsies. These subgroups are characterized by different clinical course of the disease. The subgroup with ≥ 50 % THRLBCL-like areas was marked by the prevalence of clinical stage IV and significantly larger amount of extranodal lesions.

биопсийном материале которых содержание THRLBCL-подобных участков составляет 50 % и более. Полуколичественное определение THRLBCL-подобных участков позволило охарактеризовать спектр различных ИГХ-подвариантов НЛХЛП, коррелирующих с клиническим течением заболевания. Истинная трансформация в диффузную В-крупноклеточную лимфому является редким событием и отмечена у 2 (3 %) из 60 пациентов.

Ключевые слова: нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием, THRLBCL-подобные участки, иммуногистоархитектоника, иммуногистохимические подварианты.

Получено: 19 января 2019 г.

Принято в печать: 10 марта 2019 г.

Для переписки: Ирина Александровна Шуплецова, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(906)757-50-43; e-mail: voda90@inbox.ru

Для цитирования: Шуплецова И.А., Ковригина А.М., Моисеева Т.Н. и др. Клинико-патоморфологическое сопоставление различных иммуноморфологических подвариантов нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием на этапе первичной диагностики опухоли. Клиническая онкогематология. 2019;12(2):185–93.

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-185-193

Conclusion. In NLPHL the most unfavorable clinical course is typical of the patients whose biopsies contain ≥ 50 % THRLBCL-like areas. Semi-quantification of THRLBCL-like areas allowed to define a spectrum of NLPHL IHC-subvariants correlating with the clinical course of the disease. The true transformation into diffuse large B-cell lymphoma is a rare event, it occurred in 2 (3 %) out of 60 patients.

Keywords: nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma, THRLBCL-like areas, immune tissue architecture, immunohistochemical subvariants.

Received: January 19, 2019

Accepted: March 10, 2019

For correspondence: Irina Aleksandrovna Shupletsova, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(906)757-50-43; e-mail: voda90@inbox.ru

For citation: Shupletsova IA, Kovrigina AM, Moiseeva TN, et al. A Clinical and Pathological Comparison of Different Immunomorphological Subvariants of Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma at Initial Diagnosis. Clinical oncohematology. 2019;12(2):185–93 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-185-193

ВВЕДЕНИЕ

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) — редкий подтип лимфомы Ходжкина, составляющий приблизительно 5 % всех ЛХ. НЛХЛП выделена в классификации ВОЗ 2008 г. в отдельную нозологическую форму ввиду уникальной клинической картины, гистологических и иммунофенотипических характеристик, отличающих заболевание от классических вариантов ЛХ [1, 2]. При НЛХЛП опухолевым субстратом являются LP-клетки (LP — лимфоидное преобладание, до 2008 г. — L&N-клетки), которые одинаково интенсивно экспрессируют CD20 и В-клеточные транскрипционные факторы (PAX5, BOB.1, Oct.2) и окружены розетками из Т-лимфоцитов с иммунофенотипом Tfh (follicular helper T cells: CD3+, PD1+), причем нередко в патологоанатомической практике используется суррогатный маркер Tfh — CD57. В большинстве случаев НЛХЛП отсутствует экспрессия CD30 и CD15 [3].

Гистологически НЛХЛП может иметь нодулярный, нодулярно-диффузный и преимущественно диффузный характер роста. Для последнего необходимо наличие хотя бы одной типичной для НЛХЛП нодулярной структуры. При отсутствии таковой рекомендуется проведение дифференциальной диагностики с В-крупноклеточной лимфомой, богатой Т-клетками/гистиоцитами (T-cell/histiocyte-rich large B cell lymphoma, THRLBCL) [4]. Нодулярный характер роста НЛХЛП характеризуется наличием атипичных крупных клеток с многолопастными ядрами (LP-клеток) в пределах нодулярных структур, представ-

ленных преимущественно мелкими В-клетками с примесью плазмочитов, гистиоцитов/эпителиоидных гистиоцитов. При наличии участков с диффузным характером роста LP-клетки располагаются разрозненно среди реактивного микроокружения, состоящего в основном из Т-клеток [5]. НЛХЛП является индолентным курабельным заболеванием с повышенным риском поздних рецидивов и трансформации в крупноклеточную лимфому. По этим клиническим особенностям НЛХЛП имеет больше сходных черт с течением фолликулярной лимфомы, нежели с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ). Однако по профилю экспрессии генов (GEP) НЛХЛП имеет сходные черты с *de novo* THRLBCL и кЛХ. Дифференциальная диагностика НЛХЛП с наличием THRLBCL-подобных участков и собственно *de novo* THRLBCL является в настоящее время актуальным вопросом ввиду наличия перекреста морфологии, иммунофенотипа и генетического профиля обеих нозологий [6].

На сегодня остается открытым вопрос, является ли THRLBCL самостоятельной нозологической формой (*de novo*) или составляет единый спектр с НЛХЛП [7, 8], один из полюсов которого представлен индолентным заболеванием (НЛХЛП), а другой — имеет агрессивное клиническое течение, свойственное крупноклеточным лимфомам. В 2013 г. Германская группа по изучению лимфомы Ходжкина (GHSg) в крупном исследовании проанализировала прогностическое влияние иммуногистохимических (ИГХ) подвариантов, выделенных Z. Fan и соавт. (рис. 1) [9]. При ИГХ-подвариантах НЛХЛП, отличных от «типичной» НЛХЛП (подварианты А/В), статистически значимо чаще встречались поздние клинические

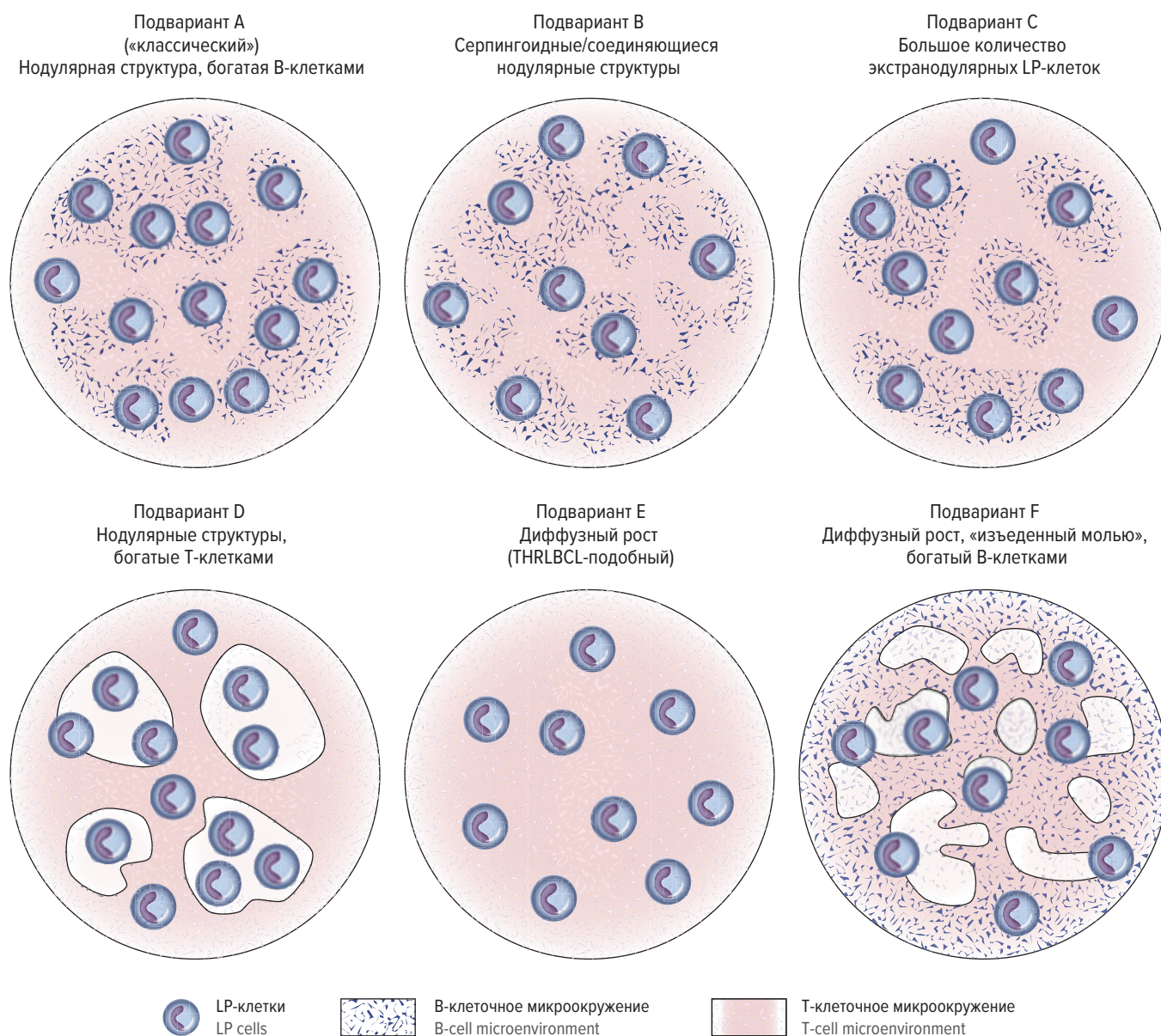


Рис. 1. Иммуногистохимические подварианты нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием, схема по Z. Fan et al. [9]

THRLBCL — В-крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами.

Fig. 1. Immunohistochemical subvariants of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma, according to Z. Fan et al. [9]

THRLBCL — T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma.

стадии, развивались рецидивы заболевания и отмечалось вовлечение костного мозга (иммуногистоархитектоника опухолевого субстрата в лимфатическом узле и костном мозге была сопоставимой) [10, 11]. Однако случаи с наличием THRLBCL-подобных участков в данном исследовании не рассматривались отдельно от других ИГХ-подвариантов.

К настоящему времени не решен вопрос о влиянии наличия THRLBCL-подобных участков при НЛХЛП на клиническое течение заболевания и ответ на проводимую терапию. Клиническими особенностями этих больных является генерализованное поражение лимфатических узлов с наличием В-симптомов, частое обнаружение экстранодальных поражений, в т. ч. костного мозга [10, 12]. Спектр лечебных подходов при НЛХЛП широкий — от хирургического удаления опухоли до применения при поздних стадиях заболевания курсов

иммунохимиотерапии. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России при лечении пациентов с НЛХЛП и наличием THRLBCL-подобных участков отдается предпочтение курсам иммунохимиотерапии по программам, включающим ритуксимаб: R-BEACOPP-14 и R-ABVD. Ремиссии удается достичь у 75 % больных [2]. НЛХЛП является редким заболеванием, что затрудняет проведение рандомизированных исследований для определения оптимального режима химиотерапии, и нет рекомендаций по лечению пациентов с учетом различных ИГХ-подвариантов. По результатам зарубежных исследований программ противоопухолевого лечения НЛХЛП предпочтение отдается курсам R-СНОР ввиду меньшей токсичности и удовлетворительной эффективности, особенно при поздних стадиях заболевания, при сравнении с АВВД-подобными режимами. Однако в одном из приведенных исследований преоб-

ладали пациенты с типичной морфологией НЛХЛП, в другом исследовании не учитывался ИГХ-подвариант, а оценивалась только клиническая стадия заболевания [12, 13].

В классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. наличие THRLBCL-участков при НЛХЛП рекомендуется указывать в патоморфологическом заключении как THRLBCL-подобную трансформацию НЛХЛП ввиду более агрессивного клинического течения, требующего изменения тактики лечения [14]. Однако не определено процентное соотношение наличия THRLBCL-участков для выявления корреляции с течением и прогнозом заболевания. При диффузном характере роста необходимо проведение ИГХ-исследования для обнаружения LP-клеток в ассоциации с мелкими В-клетками предсуществующих фолликулярных структур. Наличие кластеров из мелких В-клеток исключает *de novo* THRLBCL [15].

В настоящее время в литературе отсутствуют данные о том, как соотносится ИГХ-подвариант НЛХЛП с временным интервалом от первых клинических проявлений до выполнения биопсии, с размерами удаленного лимфатического узла и наличием максимальной опухолевой массы у пациента. Существует ли «индолентная» форма НЛХЛП, при которой пациент может отмечать у себя длительное время бессимптомное наличие увеличенного лимфатического узла, по поводу которого он не спешит обращаться к врачу? Есть ли «агрессивная» форма НЛХЛП, при которой наблюдается стремительный рост лимфатических узлов, быстрое вовлечение экстранодальных зон, в т. ч. костного мозга, что побуждает пациента обратиться за медицинской помощью?

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в группу исследования было включено 60 пациентов с диагнозом НЛХЛП, проходивших обследование в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, а также направленных на консультацию готовых гистологических препаратов в патологоанатомическое отделение ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России из других лечебных учреждений за период с 2010 по 2017 г. Критерием для включения пациентов в группу исследования было наличие материала биопсии на этапе первичной диагностики опухоли. В исследование не включены случаи исключительно с диффузным характером роста опухоли, наличием единичных рассеянных мелких В-клеток и агрессивным клиническим течением — иммуноморфологические признаки *de novo* THRLBCL.

Характеристика пациентов

Исследуемую группу составили 60 больных НЛХЛП. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Данные о проведенной терапии первой линии доступны у 52 пациентов из исследуемой группы. У 8 пациентов преимущественно с начальными стадиями заболевания выполнено оперативное лечение ± лучевая терапия, 41 пациенту проводились курсы противоопухолевого лечения преимущественно по

Таблица 1. Характеристика больных нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоидным преобладанием, включенных в исследование (n = 60)

Параметр	Число пациентов
Мужской пол	47 (78 %)
Женский пол	13 (22 %)
Медиана (диапазон) возраста, лет	37 (17–68)
Поражение периферических лимфатических узлов	26 (43 %)
Экстранодальные локализации поражений	22 (37 %)
Поражение костного мозга	9/37 (24 %)
Анемия (Hb < 100 г/л)	2/46 (4 %)
Тромбоцитопения (< 100 × 10 ⁹ /л)	3/44 (7 %)
Наличие В-симптомов	24 (40 %)
Лактатдегидрогеназа выше нормы (> 480 ЕД/л)	5/26 (19 %)
Стадия по Ann Arbor	
I	15 (25 %)
II	13 (22 %)
III	11 (18 %)
IV	21 (35 %)
Субъективная длительность заболевания от времени появления первых клинических проявлений (увеличение лимфатического узла/узлов) до выполнения биопсии	Диапазон 0–293 мес. (медиана 5,1 мес.)

программам ABVD ± ритуксимаб (R) и BEACOPP ± R, 1 пациенту проведено лечение по схеме R-CHOP, 2 — интенсифицированная многокомпонентная терапия R-mNHL-BFM-90 и R-DA-EPOCH.

Морфологическое исследование

На этапе первичной диагностики исследован материал биопсии (гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином) 60 пациентов: у 57 — биоптаты лимфатических узлов, у 2 — биоптаты печени, у 1 — трепанобиоптат костного мозга. Диагноз НЛХЛП был верифицирован в соответствии с классификацией ВОЗ-2017. Критерием трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ) было наличие групп (до 20 крупных клеток) и пластов крупных опухолевых клеток с морфологией центробластов и иммунобластов без формирования нодулярных структур мелкими В-клетками. Нами пересмотрены 37 доступных трепанобиоптатов костного мозга, выполненных в рамках стадирования лимфомы (36 образцов) и на момент первичной диагностики НЛХЛП (1 образец).

На основании характера роста мы выделили 4 гистологических варианта НЛХЛП: с нодулярным ростом, с нодулярным ростом и наличием значительного количества экстранодулярных LP-клеток, с нодулярно-диффузным ростом (25–75 % площади среза — диффузный рост), преимущественно диффузным ростом (> 75 % диффузный рост с наличием хотя бы одной нодулярной структуры). При морфологическом исследовании характер поражения костного мозга не определялся.

Иммуногистохимическое исследование

У всех пациентов диагноз НЛХЛП был верифицирован с помощью ИГХ-исследования, выполненного

Таблица 2. Характеристика антител, примененных в исследовании

Антитело	Клон	Производитель
CD20	L26	Dako, Дания
CD30	Ber-H2	Dako, Дания
CD15	Carb-3/BY87	Dako, Дания
PAX5	DAK-PAX5	Dako, Дания
Oct.2	Oct-207	Cell Marque, США
BCL6	PG-B6p	Dako, Дания
PU.1	EPR3158V	Cell Marque, США
BCL2	124	Leica, Великобритания
EBV (LMP1)	CS1-4	Dako, Дания
CD19	LE-CD19	Leica, Великобритания
Fascin	55K-2	Dako, Дания

на парафиновых срезах лимфатических узлов/биоптатов иной локализации с использованием расширенной панели антител на иммуногистостейнере Leica BOND-MAX (табл. 2).

При проведении ИГХ-реакций с антителами к CD20 во всех 60 образцах определены ИГХ-подварианты (в соответствии с классификацией Z. Fan и соавт.). У всех пациентов с наличием THRLBCL-подобных нодулярных структур и THRLBCL-подобных участков был определен занимаемый ими процент площади среза лимфатического узла/биоптата иной локализации. Оценку ИГХ-препаратов проводили полуколичественным методом с использованием микроскопии в 10 полях зрения ($\times 200$).

На всех доступных трепанобиоптатах костного мозга (37 образцов) проведено ИГХ-исследование с антителами к CD20 и CD3. При наличии поражения костного мозга по реакциям с антителами к CD20 был определен ИГХ-подвариант опухоли [9].

Статистический анализ

В статье использованы классические методы статистического анализа: описательный, частотный и расчет выживаемости. Категориальные признаки представлены в таблицах в виде числа и процентов, непрерывные — в виде медианы и диапазона. Для сравнения непрерывных признаков использовался непараметрический тест Уилкоксона, для сравнения частотных характеристик — критерий χ^2 . Отдаленные результаты лечения оценивались по показателям общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ). Кривые ОВ и БРВ строились по методу Каплана—Мейера, ОВ — расчет продолжительности жизни от даты начала терапии, БРВ — от даты достижения полной ремиссии. Для сравнения оценок выживаемости использовался лог-ранговый тест. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Вычисления проводились с помощью статистического пакета SAS.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика НЛХЛП

Распределение пациентов в соответствии с 4 гистологическими вариантами НЛХЛП: нодулярный характер роста имел место у 17 (28 %) из 60 паци-

ентов, нодулярный рост с наличием значительного количества экстранодулярных LP-клеток — у 13 (22 %), нодулярно-диффузный рост — у 20 (33 %), преимущественно диффузный рост — у 3 (5 %). У 1 (2 %) из 60 пациентов отмечено сочетание участков НЛХЛП и ДВКЛ (трансформация НЛХЛП в ДВКЛ). При морфологическом исследовании у 6 (10 %) из 60 пациентов субстрат НЛХЛП был представлен большим количеством опухолевых клеток, расположенных в виде плотных крупноочаговых скоплений, окруженных «валом» из мелких В-клеток или без «вала», но с формированием нодулярных структур (THRLBCL-подобные нодулярные структуры).

У всех пациентов исследуемой группы опухолевые клетки экспрессировали CD20, Oct.2 (гиперэкспрессия), BOB.1, PAX5 (интенсивно), BCL6 с наличием PD.1-позитивных розеткоподобных структур вокруг LP-клеток. Во всех случаях реакции с антителами к EBV (LMP1) были негативны. Экспрессия CD30 опухолевыми клетками отмечалась в 15 (25 %) из 60 случаев, в части из них определялась слабая мембранная и/или цитоплазматическая реакция. В 12 % случаев экспрессия CD30 имела место более чем в 50 % опухолевых клеток.

На основании расположения опухолевых LP-клеток при реакциях с антителами к CD20 у 59 пациентов (за исключением одного с трансформацией в ДВКЛ) были определены ИГХ-подварианты (рис. 2). 59 пациентов были разделены на две группы в зависимости от ИГХ-подварианта опухоли: «типичный», или подвариант «А», НЛХЛП наблюдался у 17 (29 %) из 59 пациентов (1-я группа), подвариант «не-А» — у 42 (71 %) (2-я группа). В свою очередь, пациенты 2-й группы «не-А» в зависимости от процентного соотношения богатых Т-клетками участков были разделены на три подгруппы: 0 % (17/42), > 0 – < 50 % (11/42) и ≥ 50 % (14/42) в срезе препарата лимфатического узла/биоптате иной локализации. Таким образом, пороговое значение для оценки площади участков, богатых Т-клетками, составило 50 %. Отметим, что у 59 пациентов исследуемой группы подварианты В и F не встречались ни в одном наблюдении, а у 19 (32 %) из 59 пациентов наблюдалось сочетание двух или трех ИГХ-подвариантов (А, С, D, E) в одном биоптате лимфатического узла [9].

Истинная опухолевая трансформация в ДВКЛ отмечена у 2 пациентов: у 1 — на этапе первичной диагностики, у 1 — с длительностью наблюдения 4 года.

Клиническая характеристика пациентов групп «А» и «не-А»

В группе «А» преобладали пациенты с I–II клинической стадией заболевания по сравнению с группой «не-А» ($p = 0,0006$).

Значимых различий в достижении полных (ПР) или частичных ремиссий в результате терапии первой линии между двумя группами не выявлено. Кроме того, при сопоставлении двух групп «А» и «не-А» не обнаружено статистически значимой разницы во времени достижения ПР.

В группе «не-А» статистически значимо чаще встречались экстранодальные поражения, $p = 0,012$ (рис. 3).

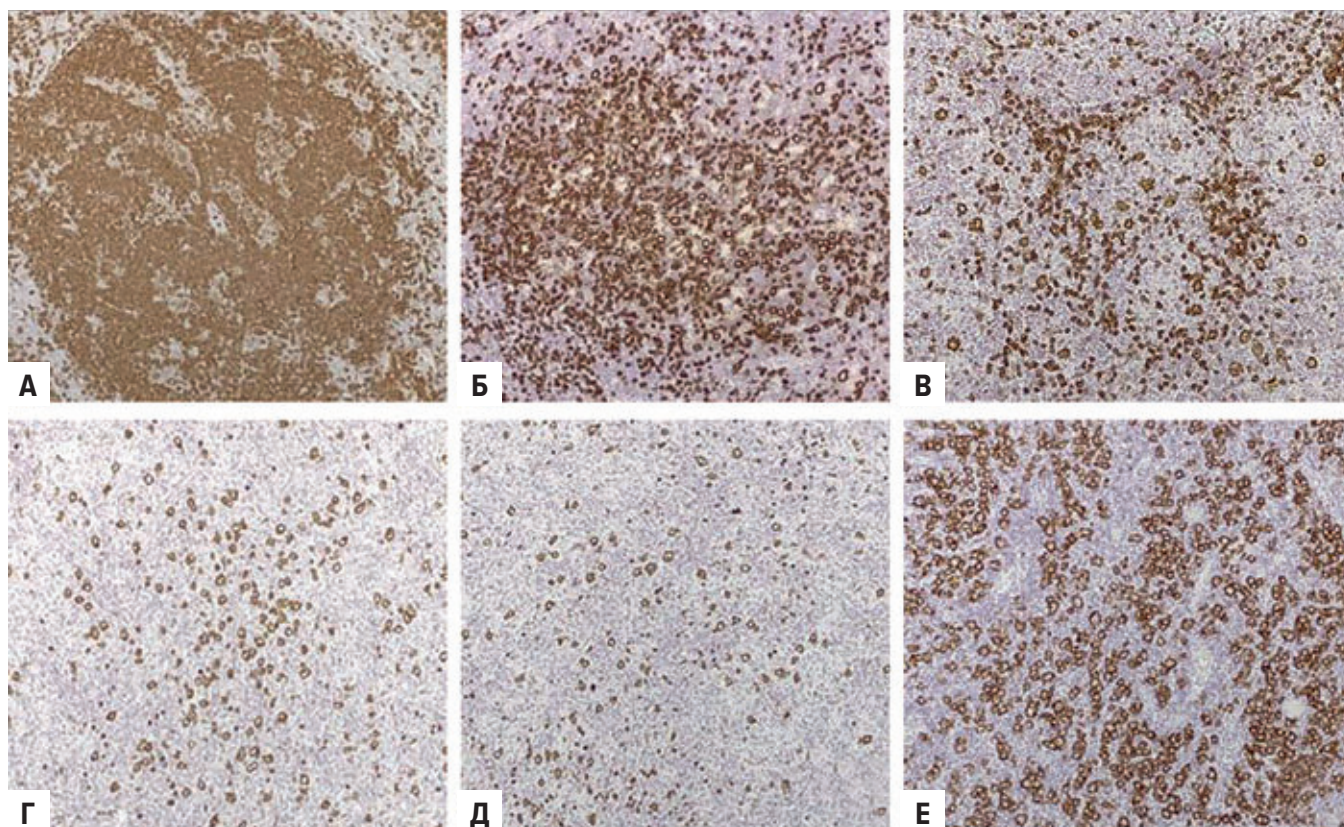


Рис. 2. Иммуногистохимические подварианты нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием. Иммуноферментный метод. Реакции с антителами к CD20, $\times 100$:

A — В-клеточная опухолевая нодулярная структура с выраженным В-мелкоклеточным микроокружением и интранодулярным расположением LP-клеток; *Б* — опухолевая нодулярная структура с умеренно выраженным В-мелкоклеточным микроокружением, преимущественно с экстранодулярным расположением LP-клеток; *В* — опухолевая нодулярная структура с выраженным истощением В-клеточного микроокружения; *Г* — крупноочаговые рыхлые скопления LP-клеток с немногочисленными мелкими В-клетками (THRLBCL-нодулярная структура); *Д* — разрозненно расположенные LP-клетки без формирования крупноочаговых скоплений, с наличием единичных мелких В-клеток (THRLBCL-подобный вариант); *Е* — участки диффузной В-крупноклеточной лимфомы, развившейся в результате трансформации нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием THRLBCL — В-крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами.

Fig. 2. Immunohistochemical subvariants of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. CD20 antibody immunoenzyme assay, $\times 100$:

A — B-cell tumor nodule with marked small B-cell microenvironment and intranodular LP cells; *B* — tumor nodule with moderately marked small B-cell microenvironment, with predominantly extranodular LP cells; *C* — tumor nodule with marked depletion of B-cell microenvironment; *D* — large-focal loose clumps of LP cells with few small B-cells (THRLBCL-nodule); *E* — scattered LP cells without large-focal clumps, with single small B-cells (THRLBCL-like variant); *F* — areas of diffuse large B-cell lymphoma as a result of the transformation of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma THRLBCL — T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma.

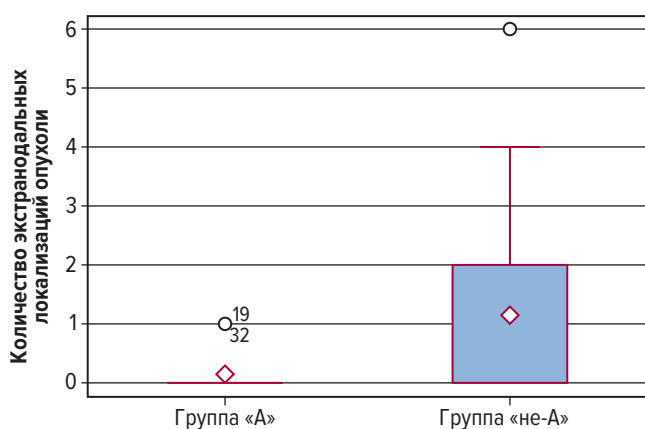


Рис. 3. Количество экстранодальных локализаций опухоли в группах «А» и «не-А»

Fig. 3. The number of extranodal tumor sites in groups "A" and "non-A"

В группе «А» максимальный размер лимфатического узла/конгломерата лимфатических узлов находился в диапазоне 15–93 мм (среднее значение 47 мм), в группе «не-А» — 15–123 мм (среднее значение 44 мм). Статистически значимых различий максимального размера лимфатического узла/конгломерата лимфатических узлов между двумя группами не обнаружено.

В группе «не-А» чаще наблюдались рецидивы заболевания (5 из 27; 19 %) по сравнению с группой «А» (1 из 13; 8 %). Кривые БРВ в обеих группах представлены на рис. 4.

Время от первых клинических проявлений заболевания до выполнения биопсии было оценено у 14 (82 %) из 17 пациентов группы «А» и варьировало от 0 до 293 мес.; в группе «не-А» — у 36 (86 %) из 42 и варьировало от 0 до 243 мес. Полученные данные представлены в табл. 3.

Клиническая характеристика пациентов группы «не-А» в зависимости от выраженности THRLBCL-подобных участков

Характеристика пациентов группы «не-А» представлена в пределах выделенных подгрупп с учетом выраженности THRLBCL-подобных участков: 1-я подгруппа — 0 % (17/42), 2-я подгруппа — > 0–< 50 % (11/42), 3-я подгруппа — ≥ 50 % (14/42).

В 1-й и 2-й подгруппах количество экстранодальных локализаций НЛХЛП было значимо ниже по сравнению с 3-й подгруппой ($p < 0,0001$).

В трех анализируемых подгруппах отмечено значимое различие по наличию IV клинической стадии заболевания с выраженным преобладанием в 3-й подгруппе ($p = 0,0507$). Кроме того, в 3-й подгруппе чаще встречалось поражение костного мозга ($p = 0,0005$) и селезенки, отмечалось более длительное время достижения ПР.

Значимых отличий по вовлечению внутрибрюшных, забрюшинных, подвздошных и медиастинальных лимфатических узлов по подгруппам не обнаружено. Данные приведены в табл. 4.

Характеристика экстранодальных поражений и сопоставление иммуногистоархитектоники опухолевого субстрата в лимфатическом узле/иной локализации первичной биопсии и костном мозге

В исследуемой группе у 9 (24 %) из 60 пациентов имело место поражение костного мозга, установленное на этапе первичной диагностики НЛХЛП. У 8 из 9 пациентов с вовлечением костного мозга отмечены и другие экстранодальные локализации опухоли. У 3 из 8 пациентов иммуногистоархитектоника опухолевого субстрата в лимфатическом узле/иной локализации первичной биопсии и костном мозге была идентична и соответствовала ИГХ-подварианту E, у 4 из 8 пациентов — ИГХ-подварианту D, у 1 из 8 — отмечалась трансформация НЛХЛП в ДВКЛ в лимфатическом узле и трепанобиоптате костного мозга. У 1 из 9 пациентов в лимфатическом узле и трепанобиоптате костного мозга отмечался подвариант C, других экстранодальных локализаций очагов поражения не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

НЛХЛП является самостоятельной нозологической формой с вариабельной морфологической картиной и иммуногистоархитектоникой опухолевого субстрата.

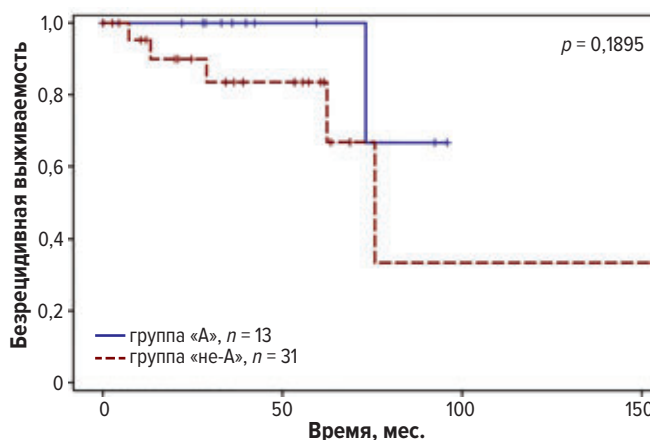


Рис. 4. Кривые безрецидивной выживаемости в группах «А» и «не-А»

Fig. 4. Disease-free survival in groups “A” and “non-A”

Таблица 3. Сравнение клинических показателей в группах пациентов с иммуногистоархитектоникой «А» и «не-А» при НЛХЛП

Параметр	Группа «А»	Группа «не-А»	p
Клинические стадии			
I–II	14/17 (82 %)	14/42 (33 %)	0,0006
III–IV	3/17 (18 %)	28/42 (67 %)	
Экстранодальные локализации опухоли	2/16 (13 %)	19/39 (49 %)	0,012
Медиана (диапазон) максимального размера лимфатического узла/конгломерата лимфатических узлов, мм	47 (15–93)	44 (15–123)	0,470
Медиана (диапазон) времени достижения полной ремиссии, мес.	3,5 (2,0–4,2)	4,1 (3,1–8,3)	0,3912

Такая гетерогенность опухоли обуславливает проведение дифференциальной диагностики с широким спектром лимфом и побуждает исследователя к анализу возможных корреляций различных иммуноморфологических вариантов НЛХЛП с клиническим течением заболевания. Для сопоставления с клиническим течением заболевания пациенты, включенные в исследование, были разделены на две большие группы в зависимости от ИГХ-подварианта опухоли: 1-я, или группа «А», имела типичную иммуногистоархитектонику, 2-я (или группа «не-А») — вариантную иммуногистоархитектонику. В группе «А»

Таблица 4. Сравнение клинических показателей в трех подгруппах пациентов с «не-А» иммуногистоархитектоникой НЛХЛП

Параметр	0 % THRLBCL	> 0–< 50 % THRLBCL	≥ 50 % THRLBCL	p
Клинические стадии				
I–III	14/17 (82 %)	6/11 (55 %)	3/14 (21 %)	0,0507
IV	3/17 (18 %)	5/11 (45 %)	11/14 (79 %)	
Поражение костного мозга	1/13 (8 %)	0/5 (0 %)	7/9 (78 %)	0,0005
Поражение селезенки	2/17 (12 %)	4/10 (40 %)	9/14 (64 %)	0,0101
Вовлечение внутренних лимфатических узлов	8/17 (47 %)	4/10 (40 %)	8/14 (57 %)	0,6975
Медиана (диапазон) времени достижения полной ремиссии, мес.	4,1 (2,5–5,6)	2,8 (0,7–18,6)	8,3 (3,3–10,0)	0,5187
Среднее (диапазон) число экстранодальных локализаций опухоли	0,2 (0–2)	0,5 (0–1)	2,4 (0–6)	< 0,0001

статистически значимо чаще преобладали пациенты с I–II клинической стадией заболевания ($p = 0,0006$), статистически значимо реже встречались экстранодальные поражения, чем в группе «не-А» ($p = 0,012$), отсутствовало вовлечение костного мозга. Таким образом, группа «А» характеризуется благоприятным клиническим течением заболевания.

Цель настоящего исследования заключалась в проведении клинимономорфологических сопоставлений с выделением прогностически неблагоприятной подгруппы пациентов в группе «не-А». Следует отметить, что в группу «не-А» входит большая часть пациентов с крайне вариабельной иммуногистоархитектоникой опухоли и наличием участков, богатых Т-клетками. В зависимости от процентного соотношения площади среза, занимаемой THRLBCL-подобными участками, в группе «не-А» выделены три подгруппы (пороговое значение 50 %). В трех анализируемых подгруппах отмечено значимое различие по числу IV клинической стадии распространения опухоли — 22, 42 и 82 % соответственно ($p = 0,0072$). В 1-й и 2-й подгруппах количество экстранодальных локализаций опухоли было значимо ниже по сравнению с 3-й подгруппой ($p < 0,0001$). В 3-й подгруппе отмечалось более 2 экстранодальных поражений. Таким образом, 3-я подгруппа (≥ 50 % THRLBCL-подобных участков) характеризуется наиболее неблагоприятным клиническим течением заболевания.

Статистически значимых различий в достижении ПР или частичной ремиссии заболевания по трем подгруппам группы «не-А», а также в зависимости от наличия или отсутствия, количества экстранодальных поражений не обнаружено. Это свидетельствует о едином спектре различных иммуногистохимических вариантов в рамках одной нозологии НЛХЛП и, в целом, об индолентном течении заболевания независимо от выраженности THRLBCL-участков. Так, в 1-й подгруппе ПР достигнута у 14 (87,5 %) из 16 пациентов, во 2-й — у 6 (75 %) из 8, в 3-й — у 3 (43 %) из 7 ($p = 0,0792$).

У всех пациентов с поражением костного мозга иммуногистоархитектоника опухолевого субстрата в лимфатическом узле/биоптате иной локализации и костном мозге была идентичной. При вовлечении костного мозга чаще отмечались и другие экстранодальные локализации опухоли (82 %).

При всех ИГХ-подвариантах НЛХЛП опухолевые клетки демонстрировали классический иммунофенотип: CD20+, интенсивная экспрессия В-клеточных транскрипционных факторов (РАХ5, ВОВ.1, Oct.2), в 25 % случаев отмечалась вариабельная экспрессия CD30 с наличием PD.1-позитивных розеткоподобных структур.

Несмотря на вариабельную иммуногистоархитектонику опухолевого субстрата и наличие THRLBCL-подобных участков в различных подгруппах НЛХЛП, значимых различий в размере лимфатических узлов и их конгломератов, а также сроке от первых клинических проявлений (возникновения лимфаденопатии) до выполнения биопсии не обнаружено. Эти данные также свидетельствуют в пользу того, что различные ИГХ-подварианты НЛХЛП составляют единую нозологию с последовательно сменяющейся клинической

картиной, что проявляется в преобладании поздних клинических стадий и увеличении количества экстранодальных локализаций опухоли в подгруппах с различным процентным соотношением THRLBCL-подобных участков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В пределах НЛХЛП с вариантной иммуногистоархитектоникой мы выделили три подгруппы, различающиеся содержанием THRLBCL-подобных участков в срезе лимфатического узла/биоптате иной локализации, характеризующиеся различным клиническим течением заболевания. Наиболее неблагоприятное клиническое течение отмечалось в подгруппе с содержанием THRLBCL-подобных участков 50 % и более. В патоморфологическом заключении согласно полученным данным целесообразно указывать процент THRLBCL-подобных участков в срезе с пороговым значением 50 %.

Имуногистохимические подварианты рассматриваются нами как этапы иммуноморфологической трансформации в рамках единой нозологической формы НЛХЛП. Истинная опухолевая трансформация в ДВКЛ является редким событием при НЛХЛП и составляет, по нашим данным, 3 %.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

НИР по государственному заданию «Изучение молекулярных, цитогенетических, морфологических основ заболеваний системы крови с целью выявления молекулярно-биологических маркеров, улучшения диагностики, адекватного подбора, дифференцированной терапии и мониторинга заболеваний».

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: И.А. Шуплецова, А.М. Ковригина, С.М. Куликов.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: И.А. Шуплецова.

Подготовка рукописи: И.А. Шуплецова, А.М. Ковригина.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Демина Е.А., Тумян Г.С., Чекан А.А. и др. Редкое заболевание — нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием: обзор литературы и собственные наблюдения. Клиническая онкогематология. 2014;7(4):522–32.

[Demina EA, Tumyan GS, Chekan AA, et al. Rare Disease — Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma: Literature Review and Own Data. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2014;7(4):522–32. (In Russ)]

2. Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Ковригина А.М. и др. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием: принципы диагностики и лечения. *Терапевтический архив*. 2015;87(11):78–83. doi: 10.17116/terarkh2015871178-83.

[Moiseeva TN, Al'-Radi LS, Kovrigina AM, et al. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: Principles of diagnosis and treatment. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(11):78–83. doi: 10.17116/terarkh2015871178-83. (In Russ)]

3. Seliem RM, Ferry JA, Hasserjian RP, et al. Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL) with CD30-Positive Lymphocyte-Predominant (LP) Cells. *J Hematopathol*. 2011;4(3):175–81. doi: 10.1007/s12308-011-0104-x.

4. Stein H, Swerdlow SH, Gascoyne RD, et al. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. In: SH Swerdlow, E Campo, NL Harris, et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th Edition. Lyon: IARC Press; 2017. pp. 431–4.

5. Ковригина А.М., Пробатова Н.А. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. М.: МИА, 2007. С. 212.

[Kovrigina AM, Probatova NA. *Limfoma Khodzkhkina i krupnokletochnye limfomy*. (Hodgkin's lymphoma and large cell lymphomas.) Moscow: MIA Publ.; 2007. pp. 212 (In Russ)]

6. Brune V, Tiacci 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. doi: 10.1084/jem.20080809.

7. Hartmann S, Doring C, Jakobus C, et al. Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma and T Cell/Histiocyte Rich Large B Cell Lymphoma – Endpoints of a Spectrum of One Disease? *PLoS One*. 2013;8(11):e78812. doi: 10.1371/journal.pone.0078812.

8. Schuhmacher B, Bein J, Rausch T, et al. JUNB, DUSP2, SGK1, SOCS1 and CREBBP are frequently mutated in T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2018;104(2):330–7. doi: 10.3324/haematol.2018.203224.

9. Fan Z, Natkunam Y, Bair E, et al. 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.

10. Hartmann S, Eichenauer DA, Plutschow A, 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.

11. Agbay RLMC, Loghavi S, Zuo Z, et al. Bone Marrow Involvement in Patients With Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(4):492–9. doi: 10.1097/PAS.0000000000001005.

12. Xing KH, Connors JM, Lai A, 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.

13. Fanale MA, Cheah CY, Rich A, et al. Encouraging activity for R-CHOP in Advanced Stage Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2017;130(4):472–7. doi: 10.1182/blood-2017-02-766121.

14. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.

15. Ott G, Delabie J, Gascoyne RD, et al. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma. In: SH Swerdlow, E Campo, NL Harris, et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th Edition. Lyon: IARC Press; 2017. pp. 298–9.

