

На правах рукописи

Сенченко Мария Анатольевна

**Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием у детей:
клинические, морфологические особенности и прогностическое значение
иммуноархитектурных паттернов**

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

3.3.2. – Патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2024г

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Мякова Наталья Валериевна – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе, заведующая отделением онкогематологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Коновалов Дмитрий Михайлович – кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Белогурова Маргарита Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологической) имени Н.П. Напалкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Байков Вадим Валентинович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии, руководитель научно-клинического центра патоморфологии, заведующий патологоанатомическим отделением №2 (гематопатологии) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Ведущая организация:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 21.1.025.01, созданного на базе Федерального Государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, дом 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Федеральном Государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, дом 1 и на сайте www.fnkc.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2024 года

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук

Николай Владимирович Жуков

Общая характеристика работы

Актуальность исследования

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием (НЛХЛП) – это В-клеточная лимфома [Connors M., 2020; Marafioti T., 1997], которая исторически отнесена в группу Ходжкинских лимфом, несмотря на особенности клинического течения, лечения и прогноза, а также заметные морфологические, иммуногистохимические и генетические отличия от классической лимфомы Ходжкина (кЛХ).

Согласно данным мировой литературы распространенность НЛХЛП у детей составляет 8–10% от всех случаев лимфом Ходжкина [Connors M., 2020; Shankar A., 2015] с двумя пиками заболеваемости, которые приходятся на младший школьный и подростковый возраст, однако, несмотря на это большая часть оригинальных исследований выполнена среди взрослого населения, тогда как среди детей исследования на данную тему единичны.

НЛХЛП проявляется индолентным увеличением периферических лимфатических узлов (л/у) и в большинстве случаев выявляется у детей на ранних стадиях I–II [Klekawka T., 2021; Pellegrino B., 2003; Shankar A., 2015]. Несмотря на более частое развитие рецидивов по сравнению с кЛХ, показатели пятилетней общей выживаемости (ОВ) при НЛХЛП выше чем при кЛХ и достигают 98–100% как среди взрослых пациентов так и среди детей [Appel B.E., 2016; Nogova L, 2008].

С учетом этого в настоящее время рассматривается возможность деэскалации терапии для пациентов с НЛХЛП, что позволит уменьшить не только острые побочные эффекты проводимой химио- и лучевой терапии (ЛТ), но и снизить риск развития отдаленных побочных эффектов при сохранении ее эффективности, что особенно актуально среди детей с НЛХЛП ввиду высокой ожидаемой продолжительности жизни.

Для пациентов со стадией I на сегодняшний день опциональным является применение хирургического лечения как основного в объеме эксцизионной биопсии л/у с дальнейшим динамическим наблюдением [Mauz-Körholz C., 2015]. Низкодозовая химиотерапия в объеме трех курсов СVP используется у детей со стадией II, а также при невозможности радикального удаления пораженного л/у у детей со стадией I [Mauz-Körholz C., 2007; Mauz-Körholz C., 2015].

В связи с уменьшением объема проводимой терапии крайне важным является выделение той группы детей, где такой щадящий подход является обоснованным. На сегодняшний день продолжается поиск прогностических факторов, которые в будущем могут стать критериями стратификационной шкалы риска, обеспечивающей наиболее рациональный подбор терапии. Одними из таких факторов могут стать иммуноархитектурный паттерн роста, определяемый при гистологическом исследовании, экспрессия клетками лимфоцитарного преобладания (LP-

клетками) иммуноглобулина класса D (IgD) при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании или массивное поражение л/у.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день выделено шесть иммуноархитектурных паттернов НЛХЛП [Fan Z., 2003], поиск прогностического значения которых продолжается. Подавляющее большинство исследований выполнено среди взрослых пациентов и направлено на выявление влияния паттернов на особенности клинической презентации заболевания и на характер ответа при проведении первой линии терапии [Gloghini A., 2015; Hartmann S., 2014; Shet T., 2015], тогда как работы, выполненные среди детей, единичны и представлены зарубежными авторами [Prasad M., 2018; Shankar A., 2015].

В единичных работах в педиатрической практике был рассмотрен вопрос взаимосвязи атипичного паттерна, экспрессии LP-клетками IgD и массивного поражения л/у. В одном исследовании была отмечена частая ассоциация IgD-позитивных случаев НЛХЛП с атипичными паттернами при отсутствии влияния на частоту достижения полной ремиссии [Shankar A., 2015]. В другом исследовании было выявлено более частое возникновение массивного поражения л/у при атипичных паттернах, однако не были получены статистически значимые различия при сравнении с пациентами с типичными паттернами, также не была оценена частота достижения полной ремиссии при наличии массивного поражения л/у [Prasad M., 2018].

Кроме возможного прогностического значения гистологические паттерны при НЛХЛП ввиду разнообразия морфологической и иммуногистохимической картины, вызывают определенные трудности при дифференциальной диагностике с другими лимфопролиферативными заболеваниями или реактивными процессами л/у, гистологическая картина которых может быть крайне схожа: кЛХ, прогрессивная трансформация герминативных центров (ПТГЦ), реактивная фолликулярная гиперплазия, фолликулярная лимфома, богатая Т-лимфоцитами/гистиоцитами крупноклеточная В-клеточная лимфома (богатая Т-лимфоцитами/гистиоцитами КБКЛ). При ретроспективной оценке в 51% и 55% случаев НЛХЛП среди взрослых пациентов был установлен неправильный диагноз по данным зарубежных и отечественных авторов соответственно [Моисеева Т., 2015; Diehl V., 1999]. Среди детей с НЛХЛП соответствующие данные отсутствуют. Высокая частота расхождения диагнозов связана с крайне редкой встречаемостью НЛХЛП как среди детей, так и взрослых, и соответственно низкой осведомленностью специалистов об особенностях гистологической картины заболевания, что обуславливает необходимость подробного описания

морфологических и иммуногистохимических характеристик НЛХЛП в зависимости от типа паттерна.

Кроме морфологических особенностей иммуноархитектурных паттернов при НЛХЛП еще одной из проблем на сегодняшний день является вопрос взаимосвязи и критериев дифференциальной диагностики ПТГЦ и НЛХЛП. ПТГЦ является реактивной, доброкачественной лимфаденопатией, которая может быть самостоятельным заболеванием, предшествовать, развиваться синхронно с НЛХЛП или возникать после перенесенной НЛХЛП. Распространенность ПТГЦ как самостоятельного заболевания или в ассоциации с НЛХЛП рассмотрена преимущественно в работах, выполненных среди взрослой популяции [Bailey E., 2017; Hartmann S., 2015], среди детей представлены единичные исследования, выполненные на малой выборке пациентов [Wills C., 2022].

Возможность синхронного возникновения и клинико-морфологическая схожесть ПТГЦ и НЛХЛП могут приводить к диагностическим ошибкам и соответственно к неправильному последующему ведению и лечению пациента, что обуславливает необходимость подробного рассмотрения и выделения морфологических критериев, позволяющих разграничить две нозологические формы при гистологическом исследовании.

Таким образом, ввиду редкой встречаемости и малой изученности НЛХЛП у детей, высокой частоты диагностических ошибок, деэскалации терапии и отсутствия возможности прогнозирования ответа на проводимую терапию, необходимо дальнейшее подробное описание морфоиммуногистохимических отличий НЛХЛП от других нозологических форм, в частности ПТГЦ, которая часто встречается у детей и может быть ассоциирована с НЛХЛП, изучение возможных прогностических факторов, которые в будущем позволят выделить группу детей с потенциальным неблагоприятным клиническим течением и ответом на терапию.

Цель исследования

Улучшение качества диагностики и прогнозирования течения НЛХЛП у детей за счет выявления особенностей клинической презентации и гистологической картины, а также факторов, влияющих на результаты лечения.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать частоту ассоциации ПТГЦ и НЛХЛП, морфологические и иммуногистохимические отличия НЛХЛП и ПТГЦ.
2. Сравнить гистологическую картину и тип паттерна НЛХЛП при инициальном исследовании и при повторной биопсии в случаях возникновения прогрессии, рецидива или рефрактерном течении заболевания.

3. Выявить взаимосвязь типа иммуноархитектурного паттерна с клинической презентацией НЛХЛП.
4. Выявить влияние типа паттерна на частоту достижения полной ремиссии, частоту развития неблагоприятного события: прогрессии, рефрактерного течения, рецидива, смерти.
5. Определить прогностическое значение экспрессии LP-клетками IgD и ее взаимосвязь с установленными паттернами.
6. Выявить прогностическое значение массивного поражения л/у и его взаимосвязь с установленными паттернами.

Научная новизна

Определена частота ассоциации (синхронного/метахронного развития) НЛХЛП и ПТГЦ у детей, которая составила 8,9% (n=8/90) и выделены основные гистологические и иммуногистохимические критерии ПТГЦ и НЛХЛП, которые могут быть полезными при дифференциальной диагностике двух представленных нозологических форм.

Проведена сравнительная оценка морфологических характеристик НЛХЛП при инициальном гистологическом исследовании и при развитии прогрессии/рецидива или рефрактерном течении заболевания. Выявлена тенденция к развитию склероза стромы, преобладанию диффузного паттерна роста со стиранием сети фолликулярных дендритных клеток (ФДК), уменьшению числа В-лимфоцитов и соответственно увеличению – Т-лимфоцитов, что обуславливает морфологическое разнообразие НЛХЛП.

Установлено влияние иммуноархитектурного паттерна с учетом минорной фракции на клиническую презентацию и ответ на проводимую терапию у детей. Статистически значимых различий при сравнении клинических характеристик (стадия, экстранодальное поражение, поражение селезенки, В-симптомы) в группах пациентов с типичными и атипичными паттернами выявлено не было за исключением массивного поражения л/у, которое статически значимо чаще встречалось у пациентов с атипичными вариантами (p=0,0024). Несмотря на выявление стойкой ассоциации массивного поражения с атипичными паттернами, было установлено что среди пациентов данной группы отмечается более короткий период от момента выявления первых признаков заболевания до момента постановки диагноза по сравнению с пациентами с типичными вариантами (p=0,037), что обуславливает более агрессивное клиническое течение среди пациентов с атипичными вариантами.

Среди пациентов с атипичными паттернами также отмечалась более низкая частота достижения полной ремиссии ($p=0,0005$) с высокой частотой развития неблагоприятного события: прогрессии, рецидива, рефрактерного течения, смерти ($p=0,024$).

Определена частота встречаемости массивного поражения л/у среди детей с НЛХЛП ($n=12/63$, 19,1%) и частота экспрессии LP-клетками IgD при ИГХ-исследовании ($n=26/52$, 50,0%), а также их взаимосвязь с паттернами и влияние на достижение полной ремиссии. Массивное поражение л/у и экспрессия LP-клетками IgD статистически значимо чаще определялись среди пациентов с атипичными паттернами ($p=0,0024$ и $p=0,0003$ соответственно).

Установлено влияние массивного поражения л/у на частоту достижения полной ремиссии. Полная ремиссия значимо чаще была достигнута среди пациентов без признаков массивного поражения ($p=0,028$). При этом ввиду стойкой ассоциации массивного поражения л/у с атипичными паттернами достоверно высказаться о влиянии именно массивного поражения л/у на частоту достижения полной ремиссии затруднительно, что требует дальнейшего изучения на большей выборке пациентов с применением мультифакторного анализа.

Не получены статистически значимые различия при сравнении частоты достижения полной ремиссии среди IgD- и IgD+ случаев ($p=0,2325$).

Практическая и теоретическая значимость работы

Предложены подходы к улучшению качества диагностики НЛХЛП у детей, в частности дифференциальной диагностики с ПТГЦ.

Определена частота встречаемости экспрессии IgD LP-клетками при НЛХЛП, достигающая 50% случаев, и стойкая ассоциация позитивного IgD-статуса с атипичными паттернами. ИГХ-исследование с анти-IgD при атипичных паттернах НЛХЛП может применяться как один из диагностических маркеров при дифференциальной диагностике с другими нозологическими формами.

Установлено неблагоприятное прогностическое значение атипичного паттерна при НЛХЛП у детей, в том числе при выявлении его в составе преобладающего типичного паттерна в виде минорной фракции. С учетом этого рекомендуется определение типа паттерна при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании с указанием всех фракций в заключении для выделения группы пациентов, у которых возможно неблагоприятное клиническое течение с плохим ответом на проводимую стандартную терапию. В будущем иммуноархитектурный паттерн может стать одним из критериев стратификационной шкалы риска при делении пациентов на терапевтические группы.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена в патологоанатомическом отделении (заведующий отделением к.м.н. Коновалов Дмитрий Михайлович) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрий Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (директор – д.м.н., профессор Новичкова Г.А.). Исследование имеет ретроспективный характер. При ИГХ-исследовании с анти-CD20, OСТ2 во всех случаях был установлен иммуноархитектурный паттерн с последующим делением на две группы: типичные и атипичные варианты.

Исследование разделено на три части: описание морфологических особенностей ПТГЦ и НЛХЛП с определением частоты их ассоциации и последующим выделением дифференциально-диагностических критериев, определение особенностей клинической картины, ответа на проводимую терапию и риск развития неблагоприятного события (прогрессия, рецидив, рефрактерное течение, смерть) у детей при НЛХЛП в зависимости от типа иммуноархитектурного паттерна, определение взаимосвязи массивного поражения л/у, экспрессии IgD при ИГХ-исследовании с установленными паттернами и определение их влияния на частоту достижения полной ремиссии.

При сравнении особенностей клинической презентации на момент манифестации заболевания, частоты достижения полной ремиссии при первой линии терапии между группами паттернов использовался точный критерий Фишера, при сравнении показателей бессобытийной выживаемости – log-rank тест.

Положения, выносимые на защиту

1. ПТГЦ и НЛХЛП имеют схожие морфологические и иммуногистохимические характеристики и могут развиваться синхронно или метакронно, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики.
2. При развитии прогрессии, рецидива или рефрактерном течении заболевания может происходить смена иммуноархитектурного паттерна с переходом от нодулярного роста к диффузному со стиранием сети ФДК, уменьшением числа реактивных В-лимфоцитов с увеличением Т-лимфоцитов, развитием склероза стромы.
3. Пациенты с атипичным паттерном НЛХЛП или с минорной фракцией атипичного паттерна в составе типичного имеют более высокую частоту развития массивного поражения л/у, которое не связано с длительным периодом отсутствия лечения от момента появления первых признаков заболевания до постановки диагноза.
4. Пациенты с атипичным паттерном или с минорной фракцией атипичного паттерна в составе типичного характеризуются неблагоприятным клиническим течением

заболевания, которое проявляется более низкой частотой достижения полной ремиссии с высокой вероятностью развития неблагоприятного события.

5. Экспрессия LP-клетками IgD чаще встречается среди пациентов с атипичными паттернами, однако, не влияет на частоту достижения полной ремиссии.
6. У пациентов с массивным поражением л/у отмечается более низкая частота достижения полной ремиссии.

Внедрение результатов исследования

Результаты внедрены в практическую работу патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России. При оформлении патологоанатомического заключения в случаях НЛХЛП указывается тип паттерна с учетом всех фракций.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством пациентов в выборке и использованием современных методов лабораторных исследований. Результаты исследования статистически обработаны с применением актуальных методов биомедицинской статистики.

Результаты работы и ее основные положения обсуждены в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева», на заседании «лимфомной группы» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» (г. Москва 2020г.), Школе-семинаре по вопросам диагностики и лечения злокачественных лимфом у детей (г. Москва, 2020г.), XIII юбилейном пленуме Российского общества патологоанатомов (г. Саратов, 2023г.), II ежегодном форуме региональной общественной организации «Московское региональное общество онкопатологов и онкогенетиков» (г. Москва 2023г.), Школе-семинаре по вопросам диагностики и лечения злокачественных лимфом у детей (г. Москва, 2023г.).

Материалы диссертационной работы опубликованы в виде тезисов в рамках IX Петербургского Международного Онкологического форума «Белые ночи 2023» (г. Санкт-Петербург, 2023г.), 17th International Conference on Malignant Lymphoma (г. Лугано, 2023г.), международного форума «Инновационная онкология» (г. Москва, 2023г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 1 учебно-методическое пособие и 7 научных работ, среди них 4 статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 121 странице и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов, обсуждения, заключения, выводов, списка литературы. Иллюстративный материал представлен 21 рисунком, 14 таблицами.

Участие автора в получении результатов исследования

Автор принимал участие в планировании настоящего исследования, поиске и анализе литературных источников по теме диссертации, постановке цели и задач исследования, оценивал особенности гистологического строения НЛХЛП с определением типа паттерна в каждом случае, собирал клиническую информацию по пациентам, проводил статистическую обработку и анализ полученных результатов.

Материалы и методы

Настоящее исследование имеет ретроспективный характер. За период с 2014 по 2021 год в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» диагноз НЛХЛП в соответствии с критериями классификации ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани 2017г. [Swerdlow J., 2017] был выставлен в 78 случаях среди детей в возрасте от 2 до 18 лет. В одном случае произошла смена диагноза НЛХЛП на КЛХ вариант богатый лимфоцитами.

Критерии исключения пациентов из исследования: невозможность пересмотра гистологического материала для установления типа иммуноархитектурного паттерна, отсутствие полной клинической информации. После пересмотра гистологических и иммуногистохимических препаратов, оценки клинико-anamнестических данных и смены диагноза в одном случае в исследование было включено 70 пациентов.

За аналогичный период в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» диагноз ПТГЦ был выставлен в 96 случаях среди детей в возрасте от 2 до 18 лет. Диагноз ПТГЦ был установлен в соответствии с общепринятыми критериями [Hartmann S., 2015]. При невозможности пересмотра материала случай исключался из исследования. После ретроспективной оценки гистологических и иммуногистохимических препаратов в исследование было включено 90 случаев ПТГЦ.

Во всех случаях НЛХЛП и ПТГЦ было выполнено ИГХ-исследование с анти-CD20 (L-26, Roche Ventana), в большинстве случаев (> 90%) – с анти-CD30 (Ber-H2, Roche Ventana), PAX-5 (SP34, Roche Ventana), OCT2 (MRQ2, Roche Ventana), CD79a (179M-96, Cell Marque), BCL6 (G119E/A8, Roche Ventana), BOB-1 (SP92, Roche Ventana), EMA (E29, Roche Ventana), CD15 (115M-16, Cell Marque), CD3 (103R-96, Cell Marque), PD1 (315M-96, Cell Marque), CD23 (123M-

26, Cell Marque). В 52 случаях (74,3%) НЛХЛП было проведено ИГХ-исследование с анти-IgD (V0002933, Roche Ventana). Неиммуофлюоресцентная гибридизация *in situ* (ISH) с зондом EBER была выполнена в 51 случае (72,9%) НЛХЛП.

Во всех случаях НЛХЛП иммуноархитектурный паттерн был выставлен в соответствии с классификацией Z. Fan [Fan Z., 2003] при ИГХ-исследовании с анти-CD20, OCT2. Паттерны были разделены на две группы: типичные (А, В) и атипичные варианты (С, D, E, F). При распределении на группы учитывалась как преобладающая фракция паттерна, так и минорная. При наличии минорной фракции паттернов С, D, E, F в составе типичных паттернов А, В случаи были отнесены в группу атипичных паттернов. При обозначении смешанных паттернов первая заглавная буква соответствовала преобладающей фракции, вторая – минорной.

Синхронное развитие ПТГЦ и НЛХЛП расценивалось как одновременное возникновение ПТГЦ и НЛХЛП в пределах одной биопсии или при одномоментном поражении двух и более л/у, полученных при биопсии из разных локализаций. Метахронное развитие ПТГЦ и НЛХЛП устанавливалось при последовательном поражении л/у одной или разных локализаций, которое было разграничено во времени.

Полная клиническая информация была доступна для всех 70 пациентов и включала данные инструментальных методов исследования перед лечением, стадию, проведенное лечение, ответ на проводимую терапию, который оценивался по результатам КТ или ПЭТ/КТ в 67 случаях, в одном случае – по данным МРТ, в двух случаях с изначально ошибочно выставленным диагнозом реактивной фолликулярной гиперплазия – по результатам ультразвукового исследования. Стадия заболевания была выставлена в соответствии с классификацией Ann Arbor [Lister В., 1989].

Массивное поражение л/у расценивалось как поражение одиночного л/у или формирование сливающегося конгломерата л/у, размер которых был равен или превышал 6 см в наибольшем измерении. Размеры л/у по данным визуализации были известны в 63 случаях (90,0%).

При лечении пациентов были применены различные терапевтические подходы в зависимости от опыта учреждения, в котором проводилось лечение (Таблица 1).

Оценка ответа на терапию (полный ответ – ПР, полная неподтвержденная ремиссия – ПНР, частичная ремиссия – ЧР, рефрактерность – Реф, прогрессия – Пр) проводилась в соответствии с общепринятыми критериями на основании результатов инструментальных методов исследования в конце химиотерапии. В случаях применения протоколов DAL-HD-90, GPOH-HD-2002, GPOH-HD-2003, которые предполагали после проведения всех блоков химиотерапии консолидирующую ЛТ, оценка ответа на терапию проводилась перед проведением ЛТ.

Ранний рецидив устанавливался при возникновении рецидива между 3 и 12 месяцами с момента окончания терапии. *Поздний рецидив* устанавливался при возникновении рецидива через 1 год с момента окончания терапии.

Оценка *общей выживаемости (ОВ)* проводилась с момента даты начала терапии до даты последнего дня наблюдения или смерти.

Бессобытийная выживаемость (БСВ) оценивалась с момента даты начала терапии до даты развития прогрессии, рецидива, рефрактерного течения, смерти или до даты последнего наблюдения в случаях отсутствия развития какого-либо события.

Кривые выживаемости были построены методом Каплана-Майера. Для проверки статистической значимости различий выживаемости в группах была использована оценка методом log-rank.

Таблица 1 – Характеристика терапии первой линии пациентов с НЛХЛП

Химиотерапия	N	Препараты
ОЕРА ±/СОРДАС ± ЛТ	30	Винкрестин, этопозид, преднизолон, доксорубин/циклофосфамид, винкрестин, преднизолон, дакарбазин
2-4СVP ± R	17	Циклофосфамид, винбластин, преднизолон ± ритуксимаб
Хирургическое лечение	11	–
3 или 4 СНОР ± R	4	Циклофосфамид, доксорубин, винкрестин, преднизолон ± ритуксимаб
4DBVE	2	Доксорубин, блеомицин, винкрестин, этопозид
2СОРР	1	Циклофосфамид, винкрестин, прокарбазин, преднизолон
5ВЕАСОРР+4АВVD	1	Блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкрестин, прокарбазин, преднизолон + доксорубин, блеомицин, винкрестин, дакарбазин
6ВЕАСОРР	1	Блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкрестин, прокарбазин, преднизолон
2escВЕАСОРР+СОРD/ABV	1	Блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкрестин, прокарбазин, преднизолон + циклофосфамид, винкрестин, дакарбазин/доксорубин, блеомицин, винкрестин
4R-DA-ЕРОСН	1	Ритуксимаб, этопозид, преднизолон, винкрестин, циклофосфамид, доксорубин
2VBVP	1	Винбластин, вепезид, блеомицин, преднизолон

N – количество пациентов, получивших терапию

Непрерывные переменные подвергались анализу с помощью непараметрического рангового критерия Манна-Уитни для несвязанных выборок. Качественные переменные сравнивались с помощью критериев χ^2 Пирсона и Фишера. Уровень значимости принимался равным 0,05. Анализ данных был выполнен в R (R Studio) версии 4.1.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Характер роста и особенности иммуноархитектурных паттернов НЛХЛП

При проведении гистологического исследования с окраской гематоксилин и эозин (ГиЭ) на светооптическом уровне было выявлено три паттерна роста (Рисунок 1): нодулярный – 34 случая, нодулярно-диффузный – 15 случаев, диффузный – 21 случай.

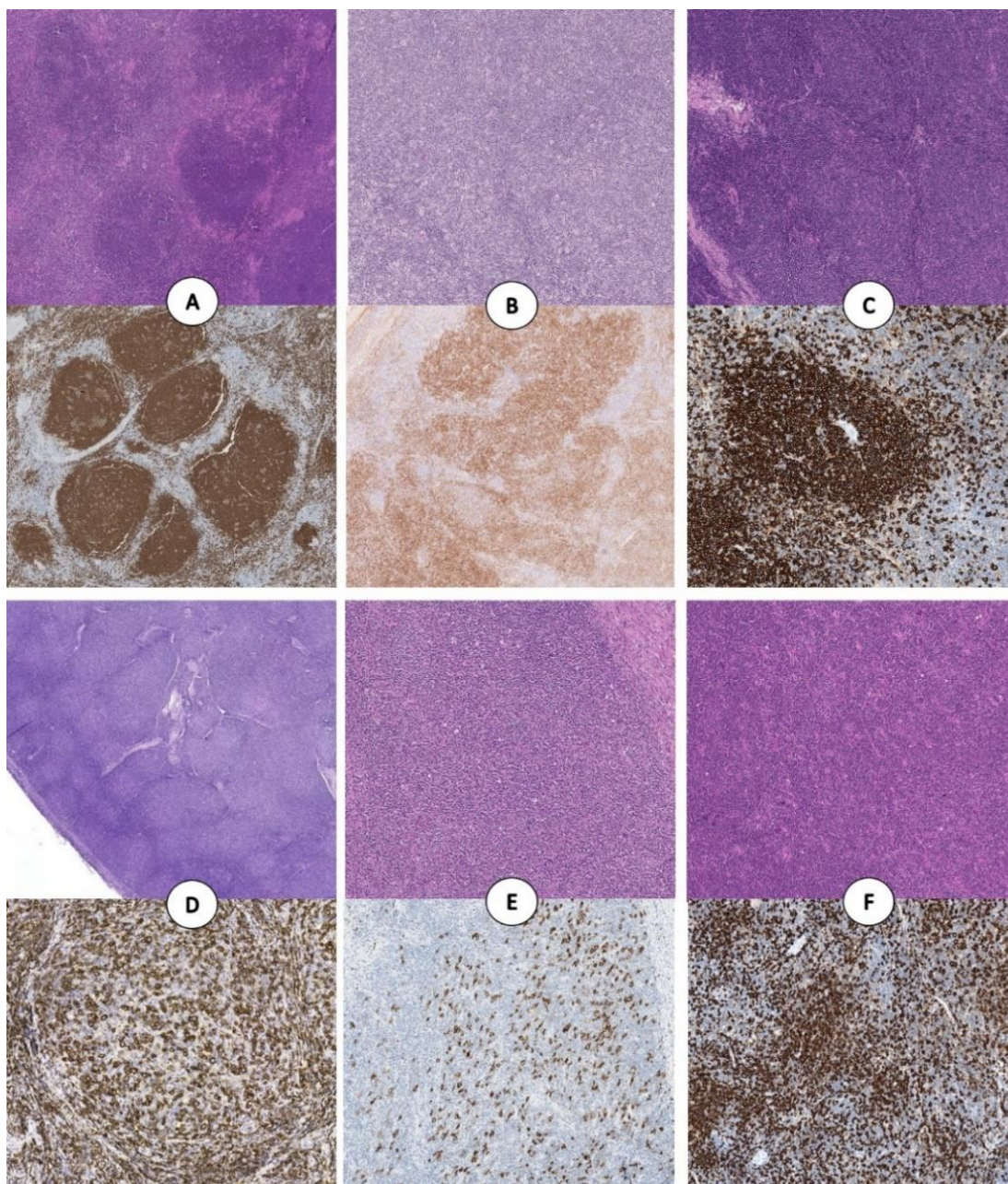


Рисунок 1 – Характер роста и иммуноархитектурные паттерны НЛХЛП. Окраска ГиЭ и ИГХ-исследование с анти-CD20

- Паттерн А: узловой, богатый В-лимфоцитами, увеличение $\times 20$
- Паттерн В: узловой, серпигинозный, увеличение $\times 20$
- Паттерн С: узловой с преобладанием экстранодулярных LP-клеток, увеличение $\times 20$ и 80
- Паттерн D: узловой, богатый Т-лимфоцитами, увеличение $\times 2$ и 100
- Паттерн E: напоминающий богатую Т-лимфоцитами/гистиоцитами КБКЛ, увеличение $\times 40$
- Паттерн F: диффузный, богатый В-лимфоцитами, «изъеденный молью», увеличение $\times 40$

Во всех наблюдениях был установлен один из шести иммуноархитектурных паттернов в соответствии с классификацией Z. Fan [Fan Z., 2003] (Таблица 2).

Типичный паттерн был установлен в 28 случаях, атипичный вариант – в 42, среди которых в четырех случаях отмечалось преобладание паттерна А в сочетании с атипичным паттерном (С или D).

Таблица 2 – Распределение паттернов с учетом минорной фракции

Преобладающий паттерн	Минорная фракция паттерна						Всего
	A	B	C	D	E	F	
A	24 (34,3%)	3 (4,3%)	3 (4,3%)	1 (1,4%)	–	–	31 (44,3%)
B	–	1 (1,4%)	–	–	–	–	1 (1,4%)
C	5 (7,1%)	–	8 (11,4%)	1 (1,4%)	2 (2,8%)	7 (10,0%)	23 (32,9%)
D	–	–	–	1 (1,4%)	–	–	1 (1,4%)
E	–	–	1 (1,4%)	2 (2,8%)	1 (1,4%)	2 (2,8%)	6 (8,6%)
F	–	–	2 (2,8%)	–	2 (2,8%)	4 (5,7%)	8 (11,4%)
Всего:	29 (41,4%)	4 (5,7%)	14 (20,0%)	5 (7,1%)	5 (7,1%)	13 (18,6%)	70 (100%)

Экспрессия LP-клетками IgD

ИГХ-исследование с анти-IgD было выполнено в 52 случаях (Рисунок 2). В 26 случаях (50,0%) была выявлена позитивная экспрессия LP-клетками IgD, из них в трех случаях отмечалась слабая экспрессия отдельными клетками (типичный – 5/23, 21,7% vs атипичный – 21/29, 72,4%; $p=0,0003$).

Ассоциация НЛХЛП с ПТГЦ

Частота выявления ПТГЦ, ассоциированной с НЛХЛП (синхронное или метахронное развитие), составила 8,9% ($n=8/90$). Синхронное поражение л/у было установлено в пяти случаях (5,6%), метахронное – в трех (3,3%).

При синхронном развитии с парциальным поражением л/у субстратом НЛХЛП (Рисунок 3) в четырех случаях компонент НЛХЛП был представлен паттерном А, в одном – паттерном С/А. В двух случаях метахронного развития ПТГЦ предшествовала НЛХЛП, в одном – ПТГЦ была установлена у ребенка спустя 62 мес. после проведенного лечения по поводу НЛХЛП, паттерн А.

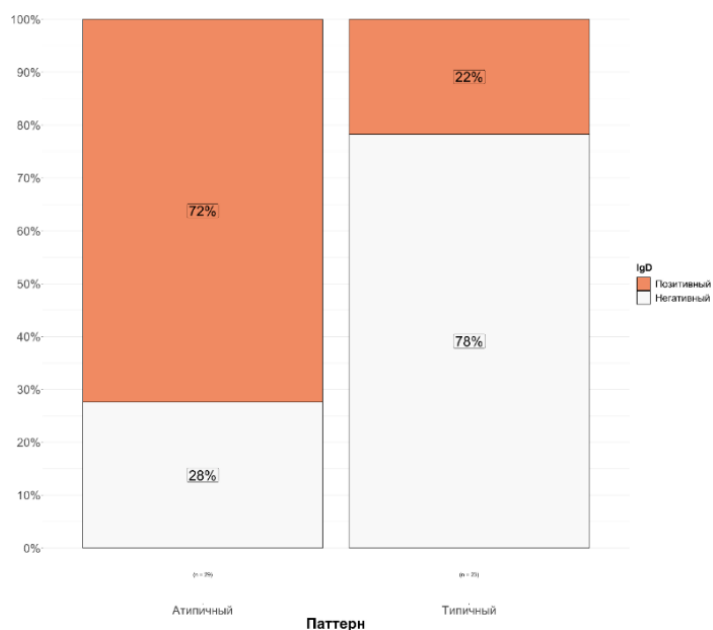


Рисунок 2 – Экспрессия LP-клетками IgD в зависимости от типа паттерна

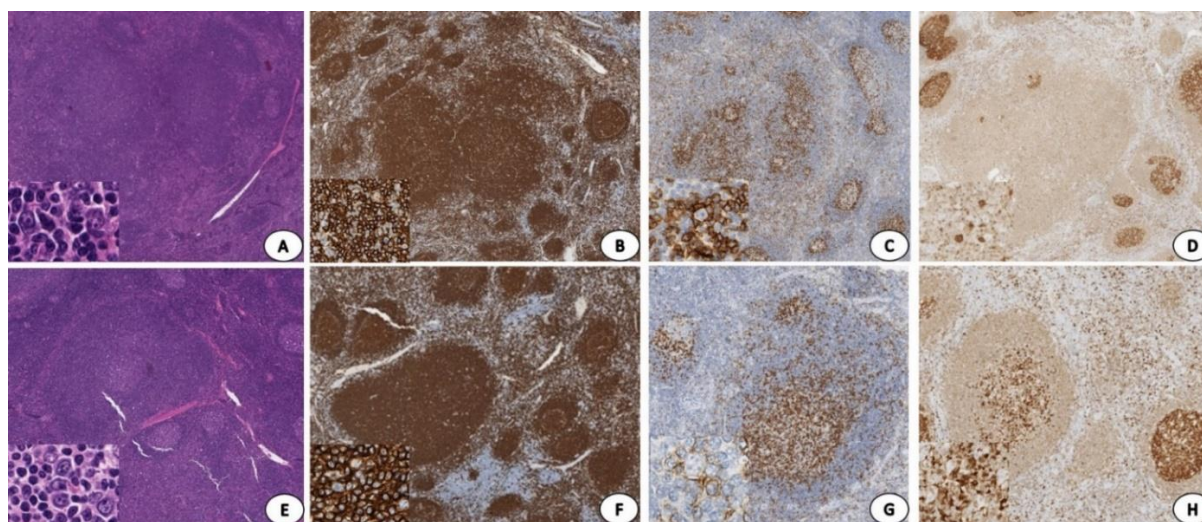


Рисунок 3 – НЛХЛП и ПТГЦ особенности морфологии и иммунофенотипа. Верхний ряд – НЛХЛП, нижний ряд – ПТГЦ

А, Е: окраска ГиЭ, увеличение $\times 20$. **В, F:** ИГХ-исследование с анти-CD20, увеличение $\times 20$. Среди реактивных лимфоидных фолликулов просматривается крупная нодулярная структура. Нодуль при НЛХЛП (А, В) имеет размытый внешний контур, который сливается с межфолликулярными пространствами. В центре нодулей определяются крупные клетки с морфологическими признаками центробластов с признаками атипии (вставка). Нодуль при ПТГЦ (Е, F) имеет четкие границы, достаточно хорошо отграничен от межфолликулярных пространств. Среди мелких лимфоцитов просматриваются дискретно расположенные или формирующие скопления центробласты. **С, G:** ИГХ-исследование с анти-PD1, увеличение $\times 20$ и $\times 40$ соответственно. При НЛХЛП (С) определяются розеточные структуры вокруг LP-клеток, сформированные фолликулярными Т-хелперами (вставка). При ПТГЦ (G) формирование розеточных структур не характерно, однако, в части случаев может определяться (вставка). **Д, H:** ИГХ-исследование с анти-ОХ2, увеличение $\times 40$. При НЛХЛП (D) отмечается гиперэкспрессия LP-клетками на фоне клеток реактивного окружения. При ПТГЦ (H) может отмечаться гиперэкспрессия центробластами, однако, клетки чаще расположены скоплениями в отличие от дискретно расположенных LP-клеток (вставка).

Основные дифференциально-диагностические критерии ПТГЦ и НЛХЛП отображены в Таблице 3 и Рисунке 3.

Таблица 3 – Дифференциально-диагностические критерии НЛХЛП и ПТГЦ

Признак	НЛХЛП	ПТГЦ
Клиническая презентация	Чаще болеют лица мужского пола, характерно поражение периферических л/у: шейных, паховых, подмышечных	
Характер заболевания	Неопластический процесс	Реактивный процесс
Объем поражения л/у	Как правило тотальное или субтотальное поражение	Как правило фокальное поражение
Границы нодулярных структур	Края размытые, нечетко очерченные	Нодули имеют хорошо различимую округлую форму с четкими краями
Клеточный состав нодулей	Мелкие, реактивные, CD20/IgD+ В-лимфоциты зоны мантии, CD3/PD1+ фолликулярные Т-хелперы	
Крупные клетки, определяемые внутри нодулярных структур	LP-клетки: клетки-попкорн, клетки с морфологией центробластов с признаками атипии разной степени выраженности	Резидуальные центробласты без признаков атипии
Наличие розеточных структур вокруг крупных клеток	Характерно. Сформированы CD3, CD5, PD1+ фолликулярными Т-хелперами	Редко могут встречаться, сформированы CD3, CD5, PD1+ фолликулярными Т-хелперами
Иммунофенотип крупных клеток	CD20+ В-лимфоциты с коэкспрессией BCL6, EMA (50%). Негативный – CD10	CD20+ В-лимфоциты с коэкспрессией BCL6, CD10 Негативный – EMA

Морфоиммунофенотипическая характеристика НЛХЛП при возникновении прогрессии, рецидива или рефрактерном течении заболевания

В 12 случаях (рецидив – 10, прогрессия – 1, рефрактерное течение – 1) НЛХЛП была проведена повторная биопсия л/у, что позволило оценить и сравнить морфоиммунофенотипические характеристики первичного материала и материала, полученного после повторной биопсии (Рисунок 4).

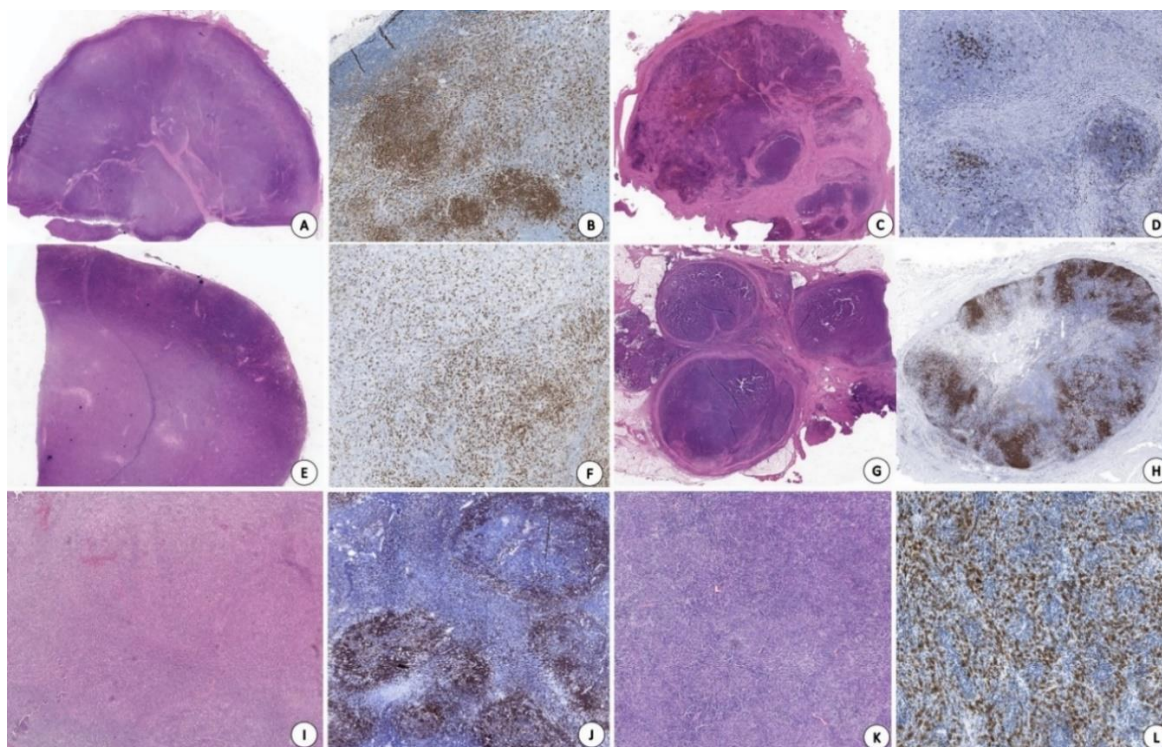


Рисунок 4 – Морфоиммунофенотипическая характеристика НЛХЛП при возникновении рецидива заболевания или рефрактерном течении

А–D. Рецидив, смена паттерна C/F на D/E. При первичном гистологическом исследовании (А, увеличение $\times 1$) фокально просматривается слабое нодулярное строение, что подтверждается при ИГХ-исследовании с анти-CD20 – паттерн C/F (В, увеличение $\times 20$). При развитии рецидива отмечается выраженный склероз стромы с формированием нодулярных структур (С, увеличение $\times 1$), при реакции с анти-CD20 количество В-лимфоцитов снижено – паттерн D/E. **Е–H.** Рецидив, смена паттерна F/E на C/F. При первичном гистологическом исследовании (Е, увеличение $\times 1$) и реакции с анти-CD20 (F, увеличение $\times 20$) отмечается диффузный рост с немногочисленными, реактивными В-лимфоцитами – паттерн F/E. При развитии рецидива определяется выраженный склероз капсулы л/у (G, увеличение $\times 1$), при реакции с анти-CD20 (H, увеличение $\times 5$), количество В-лимфоцитов выше по сравнению с первичным материалом, отмечается формирование нодулярного вида структур с очаговым диффузным ростом – паттерн C/F. **I–L.** Рефрактерное течение. При первичном гистологическом исследовании (I, увеличение $\times 20$) и реакции с анти-CD20 (J, увеличение $\times 20$) просматривается слабое нодулярное строение со сниженным количеством Т-лимфоцитов – паттерн A/D. В случае развития рецидива отмечается диффузный характер роста (K, увеличение $\times 20$) с дискретным расположением крупных CD20-позитивных LP-клеток при отсутствии мелких В-лимфоцитов (L, увеличение $\times 70$).

Типичный паттерн в этой группе пациентов был установлен в двух случаях (16,7%), атипичный – в 10 (83,3%). В шести случаях с атипичным паттерном при сравнении двух биопсий были выявлены признаки смены типа паттерна от С к F (Рисунок 9 А–D, I–L), которые характеризовались увеличением площади диффузного роста со стиранием резидуальной сети ФДК, уменьшением числа В-лимфоцитов с возрастанием количества Т-лимфоцитов в составе реактивного микроокружения, а также тенденцией к распространению LP-клеток за пределы нодулярных структур. В одном наблюдении определялась обратная тенденция (Рисунок 9 Е–H), произошла смена паттерна F/E на паттерн C/F. Смена паттерна отсутствовала в пяти случаях (типичный – 2, атипичный – 3).

Клиническая картина заболевания на момент манифестации в общей выборке пациентов с НЛХЛП

В исследование было включено 70 детей с НЛХЛП в возрасте от 2 до 18 лет (медиана – 10 лет), соотношение лиц мужского пола к женскому составило 4 к 1 (56 мальчиков и 14 девочек).

Медиана периода наблюдения от момента обнаружения первых признаков заболевания до дня постановки диагноза составила 7 месяцев (размах: 1–72мес.). В группе типичных паттернов медиана составила 12 мес. (размах: 1–72 мес.), в группе атипичных – 5,5.мес. (размах: 1–24 мес.).

При сравнении периодов от момента выявления первых признаков заболевания до дня постановки диагноза в двух группах были получены статистически значимые различия – $p=0,037$ (Рисунок 5).

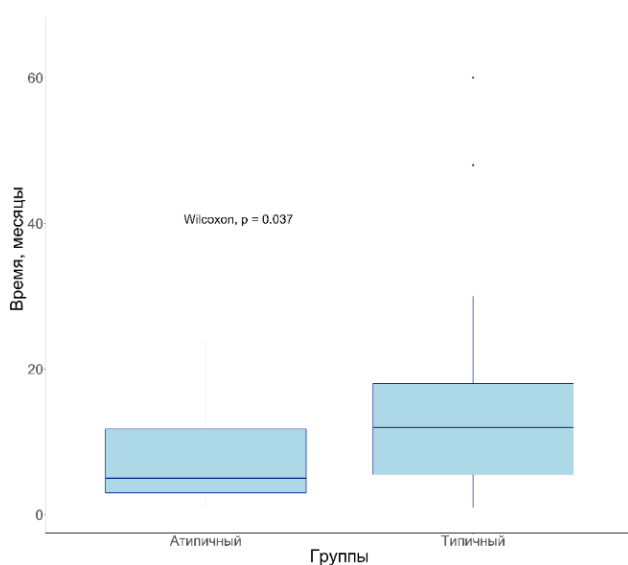


Рисунок 5 – Время от момента обнаружения первых признаков заболевания до дня постановки диагноза

Ранняя стадия I–II была выявлена в 48 случаях (68,6%), продвинутая стадия III–IV – в 22 случаях (31,4%) – Таблица 4.

У детей со стадиями I–II на первом месте по частоте поражения были л/у головы и шеи ($n=29/48$, 60,4%), на втором – паховые-бедренные л/у ($n=6/48$, 12,5%), на третьем – подмышечные л/у ($n=4/48$, 8,3%), в остальных случаях отмечалось сочетание поражения л/у головы и шеи, подмышечных л/у или л/у средостения ($n=9/48$, 18,7%).

Поражение средостения было выявлено в 14 (20,0%) случаях при отсутствии массивного поражения. В 15 (21,4%) случаях было выявлено поражение внутрибрюшных л/у: забрюшинных, парааортальных, ворот печени.

Экстранодальное поражение было обнаружено в пяти случаях (7,1%): в четырех – у детей с IV стадией заболевания и в одном – у ребенка со II стадией с вовлечением прилегающей

околоушной слюнной железы к пораженному л/у. Во всех пяти случаях был установлен атипичный вариант (типичный – 0/28, 0% vs атипичный – 5/42, 11,9%; $p=0,0784$).

Таблица 4 – Характеристика пациентов с НЛХЛП

Признак	Показатели
Возраст (лет)	
Медиана (размах)	10 (2-17)
Пол	
Мальчики	56 (80,0%)
Девочки	14 (20,0%)
Гистология (паттерны)	
Типичные	28 (40,0%)
Атипичные	42 (60,0%)
Стадия	
I	21 (30,0%)
II	27 (38,6%)
III	18 (25,7%)
IV	4 (5,7%)
Поражение средостения	14 (20,0%)
Поражение внутрибрюшных л/у	15 (21,4%)
Поражение костного мозга	0 (0,0%)
Массивное поражение л/у	12 (19,1%)*
Проведенное лечение и ответ на терапию	
Первая линия терапии	
Хирургическое	11 (15,7%)
CVP ± R	17 (24,3%)
OEPА± /COPDAS	30 (42,9%)
Другие	12 (17,1%)
Ответ на терапию (первая линия)	
ПР/ПНР	52 (74,3%)
ЧР	13 (18,6%)
Прогрессия	4 (5,7%)
Рефрактерное течение	1 (1,4%)
Рецидив	11 (15,7%)
Смерть	2 (2,9%)

*Размеры л/у были известны у 63 пациентов

В четырех (5,7%) случаях у пациентов со стадиями III–IV было выявлено поражение селезенки (типичный – 1/28, 3,6% vs атипичный – 3/42, 7,1%; $p=0,6450$).

Массивное поражение л/у было обнаружено в 12 (19,1%) случаях (типичный – 0/23, 0% vs атипичный – 12/40, 30,0%; $p=0,0024$). Медиана периода наблюдения от момента выявления

первых признаков заболевания до дня постановки диагноза в данной группе пациентов составила 11 мес. (от 1 до 20 мес.).

Наличие В-симптомов при инициальном обследовании было установлено у 13 (18,6%) пациентов (типичный – 5/28, 17,6% vs атипичный – 8/42, 19,1%; $p > 0.05$).

Признаков поражения костного мозга выявлено не было.

Ответ на первую линию терапии в общей выборке пациентов

В общей выборке пациентов **полная и полная неподтвержденная ремиссия** при проведении первой линии терапии по данным КТ или ПЭТ/КТ была достигнута в 52 (74,3%) случаях (типичный – 27/28, 96,4% vs атипичный – 25/42, 59,5%; $p=0,0005$).

Частичная ремиссия была достигнута у 13 (18,6%) пациентов (типичный – 1/28, 3,6% vs атипичный – 12/42, 28,6%; $p=0,0106$), среди них в 11 случаях было принято решение о проведении дополнительной терапии (Таблица 5), после которой все достигли полной ремиссии.

Таблица 5 – Клинико-морфологическая характеристика случаев с ЧР при проведении первой линии терапии: Ст – стадия, Пат – паттерн, ПрР (мес) – продолжительность ремиссии в месяцах, Н – неизвестно

№	Ст	Пат	IgD	Терапия первая линия	Дополнительная терапия	От	ПрР (мес)
1	IVB	С	Н	5ВЕАСОРР+4АВVD	5R	ПР	65
2	IB	С	Н	2ОЕРА	ЛТ	ПР	80
3	IIIA	С	–	2ОЕРА+2СОРDАС	2СОРDАС + ЛТ	ПР	65
4	IIA	С	+	2ОЕРА	4СОРDАС + ЛТ	ПР	13
5	IIA	С	–	3СVP	2RABVD	ПР	26
6	IIAE	Е/С	+	2ОЕРА+2СОРDАС	1ОЕРА + ЛТ	ПР	42
7	IIIA	С/F	+	2ОЕРА+2СОРDАС	2СОРDАС + ЛТ	ПР	34
8	IIIA	А/В	–	3СVP	1RCVP + 3R	ПР	19
9	IA	С/А	+	2ОЕРА	3СVP	ПР	10
10	IIIA	С/D	+	3СНОР	2R	ПР	7
11	IIA	А/С	Н	2ОЕРА	2СОРDАС	ПР	71
12	IIA	С/F	+ ¹	3СVP ²	– ³	– ³	– ³
13	IIA	С	+	3СVP ²	4IGEV+ аутоТГСК	ПР	4

1. Слабая экспрессия единичными клетками
2. Наблюдение, спустя 8 и 3 мес. соответственно отрицательная динамика по данным ПЭТ/КТ
3. На момент написания работы пациент не получил дополнительную

В двух случаях было принято решение о динамическом наблюдении, спустя 3 и 8 мес. была отмечена отрицательная динамика по данным визуализации, были установлены прогрессия и рецидив соответственно.

Прогрессия основного заболевания была выявлена в четырех (5,7%) случаях (типичный – 0/28, 0% vs атипичный – 4/42, 7,1%, $p=0,1444$), среди них в двух наблюдениях прогрессия возникла на фоне проводимой терапии, в двух других случаях отрицательная динамика была выявлена в течение 3 мес. после проведенного лечения. В одном случае (1,4%) с атипичным паттерном A/D было установлено **рефрактерное** течение (Таблица 6).

Смерть на фоне проводимой терапии наступила у двух детей (2,9%) с IV стадией заболевания, с массивным поражением л/у и атипичными паттернами. В одном наблюдении (паттерн E/D) после продолжительной полихимиотерапии смерть наступила вследствие прогрессии основного заболевания с развитием печеночной недостаточности, во втором случае (паттерн D) после двух курсов ОЕРА у ребенка развилась двусторонняя очаговая пневмония, гипокалиемия до 2,1ммоль/л с последующей остановкой сердечной деятельности.

Таблица 6 – Клинико-морфологическая характеристика случаев НЛХЛП с прогрессией или рефрактерным течением: Пат – паттерн, Ст – стадия, От – ответ на терапию, ПР – полная ремиссия, Пр – прогрессия, Реф – рефрактерность, Р (м) – ремиссия (месяцы)

№	Пат	Ст	Первая линия	От	Р (м)	Пат	Ст	Дополнительная терапия	От	Р (м)
1	E/F	IIA	2OEPА	Пр	–	–	IIA	2COPDAS+ЛТ	ПР	71
2	C/F	IIA	3CVP	Пр	–	–	IIA	4R	ПР	92
3	C	IIA	3CVP	ЧР	3	C/E	IIA	4IGEV + аутоТГСК	ПР	4
4	C/F	IA	Хирургическое	ПНР	3	C/F	IIA	3RCVP	ПР	20
5	A/D	IIIB	2OEPА/4COPD	Реф	–	E	IIA	4R	ПР	43

Оценка ответа на лечение с учетом паттерна в зависимости от первой линии терапии

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение (Рисунок 6) в объеме эксцизионной биопсии получили 11 (15,7%) детей (типичный – 4/11, 36,4% vs атипичный – 7/11, 63,6%).

В семи из 11 случаев (63,6%) была установлена стадия IA и достигнута **полная ремиссия** после проведения эксцизионной биопсии в соответствии с данными КТ или ПЭТ/КТ.

В двух случаях (паттерн C/F) по данным визуализации определялся остаточный объем (ПНР), среди них в одном наблюдении спустя 2,5 мес. была установлена **прогрессия**, во втором – рецидив спустя 7 мес. Послеоперационное КТ или ПЭТ/КТ не было выполнено у двух

пациентов с локально увеличенным л/у по данным осмотра и ультразвукового исследования в связи с ошибочно выставленным диагнозом реактивной фолликулярной гиперплазии, что привело к развитию рецидива спустя 15 и 60 мес. Диагноз НЛХЛП в представленных случаях был выставлен на материале от второй биопсии при развитии рецидива с последующим пересмотром первичного материала, в котором также была выявлена картина НЛХЛП.

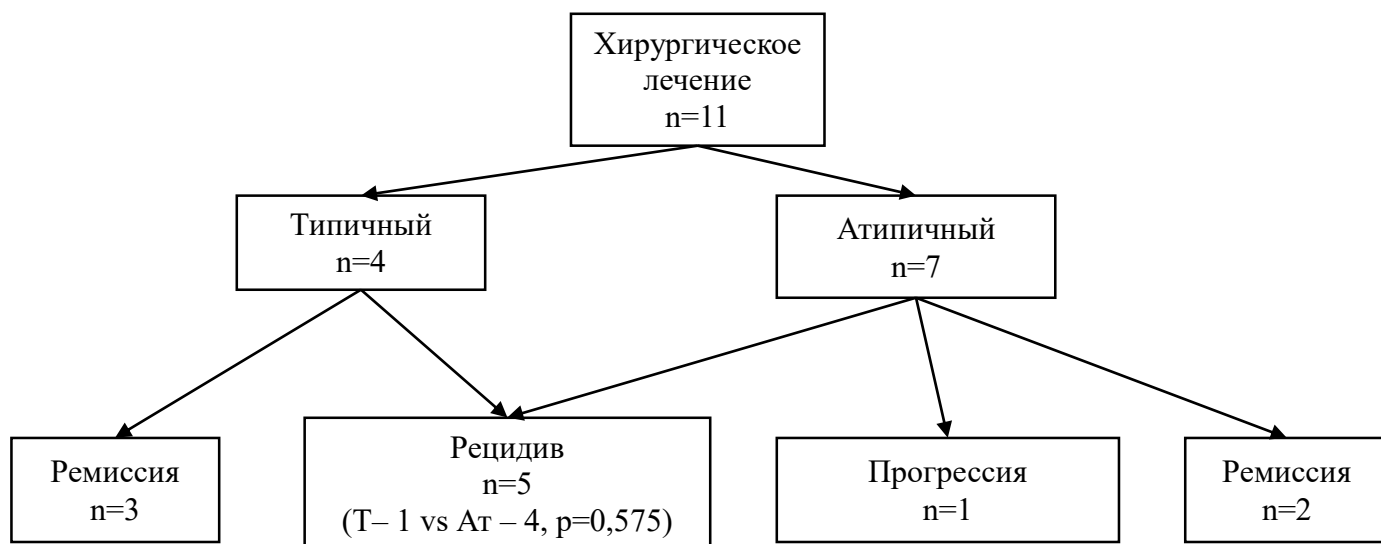


Рисунок 6 – Хирургическое лечение пациентов с НЛХЛП и исходы в зависимости от типа паттерна: Т-типичный, Ат – атипичный

Рецидив развился у пяти (45,5%) детей (типичный – 1/4, 25,0% vs атипичный – 4/7, 57,1%, $p=0,5454$) за период от 7 до 60 мес. при медиане 18 мес. Во всех случаях произошла смена стадии на более продвинутую, в трех случаях была установлена стадия II, в двух – стадия IV.

Химиотерапия по протоколу EuroNet-PHL-LP1

Химиотерапию в объеме 2–4 курсов CVP ± R получили 17 (24,3%) человек (типичный – 10, 58,8% vs атипичный – 7, 41,2%). Стадия I была установлена в четырех случаях, стадия II – в шести, стадия III – в семи случаях (Рисунок 7).

Среди них четверо детей с III стадией дополнительно получили ритуксимаб в составе первой линии терапии, во всех случаях была достигнута полная ремиссия. При сравнении ответа на терапию между группами пациентов с типичными и атипичными паттернами случаи, в которых ритуксимаб был использован в качестве первой линии терапии, не учитывались.

В группе пациентов, которые получили от 2 до 4 курсов CVP **полная и полная неподтвержденная ремиссия** была достигнута у восьми (61,5%) пациентов (типичный – 7/8, 87,5% vs атипичный – 1/5, 20,0%; $p=0,0318$).

Прогрессия была выявлена у одного пациента (паттерн C/F). После трех курсов CVP на фоне уменьшения ранее увеличенных шейных л/у было выявлено появление нового метаболически активного л/у по данным визуализации. Полная ремиссия была достигнута после четырехкратного введения ритуксимаба.

Рецидив заболевания был установлен в четырех (n=4/17, 23,5%) случаях (типичный – 1/10, 10% vs атипичный – 3/7, 42,9%; p=0,25). В одном случае произошла смена стадии на более продвинутую (стадия II → стадия IV).

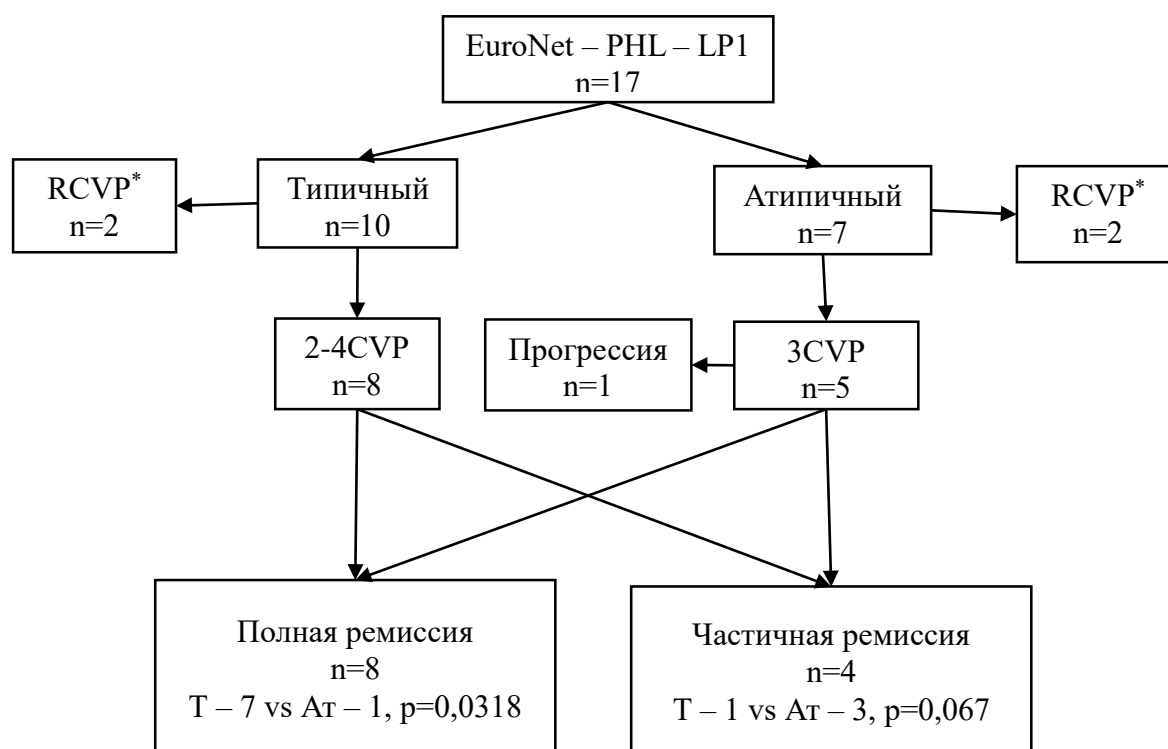


Рисунок 7 – Лечение по протоколу EuroNet-PHL-LP1 пациентов с НЛХЛП и ответ на терапию в зависимости от типа иммуноархитектурного паттерна: Т- типичный, Ат – атипичный

*Стадия III, ритуксимаб в составе первой линии терапии, при оценке ответа на терапию данные случаи в дальнейшем не учитывались

Лечение НЛХЛП в соответствии с протоколами DAL-HD-90, GPOH-HD-2002, GPOH-HD-2003

Лечение в соответствии с протоколами DAL-HD-90, GPOH-HD-2002, GPOH-HD-2003 получили 30 (42,9%) пациентов (типичный – 9/30, 30,0% vs атипичный – 21/30, 70,0%). Стадия I была установлена у пяти пациентов (16,7%), стадия II – у 19 пациентов (63,3%), стадия III – у шести человек (20,0%). Оценка ответа проводилась до ЛТ, если она была запланирована (Рисунок 8).

Полная и полная неподтвержденная ремиссия была достигнута у 20 (66,7%) пациентов (типичный – 9/9, 100,0% vs атипичный – 11/21, 52,4%; p=0,0134).

У семи пациентов (33,3%) с атипичными паттернами был получен **частичный ответ** (типичный – 0/9, 0% vs атипичный – 7/21, 33,3%; $p=0,0710$).

В группе атипичных паттернов было выявлено по одному случаю прогрессии (паттерн E/F) и рефрактерного течения (паттерн A/D).

Рецидив заболевания с развитием более продвинутой стадии (стадия ПА → ША) возник у одного ребенка (паттерн C) спустя 13 мес. от момента окончания терапии.

Смерть наступила у одного ребенка ($n=1/30$, 3,3%) с атипичным паттерном D. После двух курсов ОЕРА у ребенка развилась полисегментарная пневмония с гипокалиемией и последующей остановкой сердца.

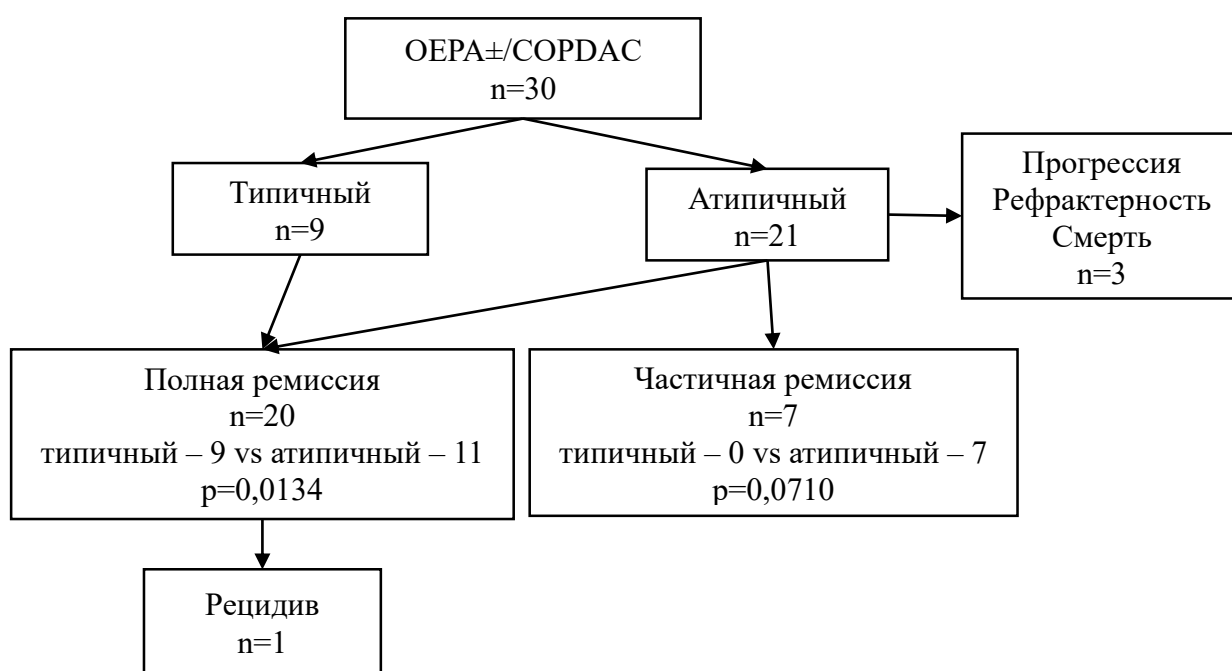


Рисунок 8 – Лечение в соответствии с протоколами DAL-HD-90, GPOH-HD-2002, GPOH-HD-2003 пациентов с НЛХЛП и ответ на терапию в зависимости от типа иммуноархитектурного паттерна

Ответ на терапию в зависимости от наличия массивного поражения

Массивное поражение л/у было выявлено в 12 случаях (типичный – 0/23, 0% vs атипичный – 12/40, 30,0%; $p=0,0024$). В группе пациентов с массивным поражением л/у **полная ремиссия** была достигнута в пяти случаях ($n=5/12$, 41,7%). В группе пациентов без признаков массивного поражения **полную и полную неподтвержденную ремиссию** удалось достичь в 40 случаях ($n=40/51$, 78,4%, $p=0,028$).

Ответ на терапию в зависимости от экспрессии LP-клетками IgD

Оценка экспрессии LP-клетками IgD при ИГХ-исследовании была возможна в 52 случаях. **Полная и полная неподтвержденная ремиссия** в этой группе пациентов после первой линии терапии была достигнута в 38 случаях (IgD + 17/26, 65,4% vs IgD – 21/26, 80,8%; $p=0,2325$).

Рецидивирующие случаи НЛХЛП

В общей выборке пациентов рецидив заболевания развился у 11 (15,7%) детей (типичный – 3/28, 10,7% vs атипичный – 8/42, 19,1%; $p=0,506$). В 8 из 11 случаев (72,7%) при инициальном обследовании была выявлена ранняя стадия I–II, в трех – III (Таблица 7).

Ранний рецидив был установлен в трех наблюдениях (27,3%), **поздний рецидив** развился у восьми пациентов за период от 13 до 60 мес. (72,7%).

При возникновении рецидива в семи случаях (63,6%) произошла смена стадии на более продвинутую. В двух случаях (18,2%) у пациентов с IIIA стадией при возникновении рецидива была выявлена менее распространенная стадия ПА с поражением подвздошно-паховых л/у. У двух человек (18,2%) стадия осталась неизменной.

Показатели выживаемости

Трехлетняя БСВ в общей группе пациентов с НЛХЛП составила 74% (95%-й ДИ: 63,5–86,3%). При этом трехлетняя БСВ в группе пациентов с типичными паттернами составила 96,2% (95%-й ДИ: 89–100%), в группе пациентов с атипичными паттернами 61% (95%-й ДИ: 47–79,1%). При сравнении показателей БСВ между группами паттернов были выявлены статистически значимые различия – $p=0,024$ (Рисунок 9).

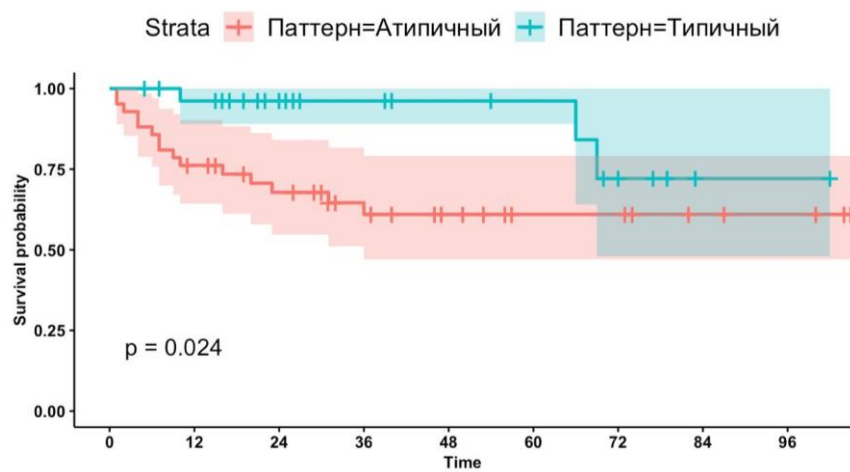


Рисунок 9 – Показатели БСВ в группах пациентов с типичными и атипичными паттернами

Трехлетняя ОВ составила 96,9% (95%-й ДИ: 92,8–100,0%). При сравнении трехлетней ОВ среди пациентов с типичными и атипичными паттернами статистически значимых различий выявлено не было – $p=0,25$ (Рисунок 10). В группе типичных паттернов она составила 100%, в группе атипичных – 94,9% (95%-й ДИ: 88,3–100%).

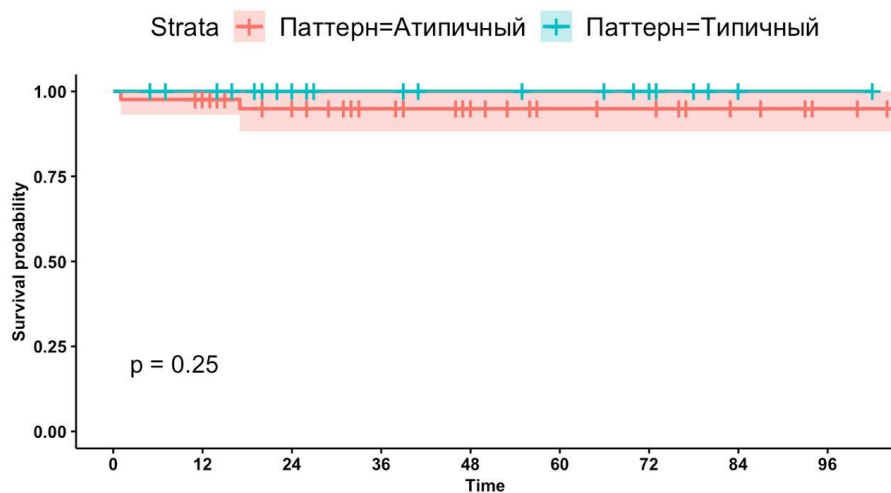


Рисунок 10 – Показатели ОВ в группах пациентов с типичными и атипичными паттернами

Таблица 7 – Клинико-морфологические характеристики рецидивирующих случаев НЛХЛП: Пат – паттерн, Ст – стадия, От – ответ на терапию, Р (м) – ремиссия (месяцы).

№	Пат	Ст	Первая линия	От	Р (м)	Пат	Ст	Вторая линия	От	Р (м)
1	С	ПА	2ОЕРА/4СОРD+ЛТ	ПР	13	С/Е	ША	2RDHAP+3ABVD IEPNN+ЛТ	ПР	67
2	С/А	IA	Хирургическое	ПР	18 ²	С	IVB	2ОЕРА+4СОРD+ЛТ	ПР	24
3	С/Ф	IA	Хирургическое	ПНР	7	С/Ф	ПА	2ОЕРА/4СОРD+ЛТ	ПР	36
4	С	ПА	3СVP	ПР	17	С	IVA	2ICE+2ViGePB+R аутоТГСК	ПР	22
5	Ф/Е	ША	4RCVP	ПР	27	С/Ф	ПА	4RABVD+ЛТ	ПР	3
6	А	IA	Хирургическое	ПНР	60 ¹	А	ПА	_ ³	_ ³	_ ³
7	А	ША	6BEACOPP+ЛТ	ПР	53	А	ПА	_ ³	_ ³	_ ³
8	С/Ф	IA	Хирургическое	ПР	21	Ф	ПА	2ОЕРА +ЛТ	ПР	86
9	С/А	IA	Хирургическое	ПНР	15 ¹	Е/С	IVA	2ОЕРА/4СОРD	ПР	52
10	С/Ф	ПА	3СVP	ЧР	8	Д/Е	ПА	_ ³	_ ³	_ ³
11	А	ША	4СVP	ПНР	7	_ ⁴	ША	4RABVD	ПР	58

1. Послеоперационное ПЭТ/КТ или КТ выполнено не было

2. Увеличение пахового л/у в зоне первичного поражения было выявлено впервые спустя 18 мес. по данным КТ, был получен отказ от проведения биопсии, спустя еще 17 мес. ухудшение состояния с появлением В-симптомов и развитием стадии IVB

3. На момент написания работы пациент не получил вторую линию терапии

4. После достижения ПНР ребенок находился в ремиссии в течение 7 мес., при контрольном обследовании по данным ПЭТ/КТ было выявлено появление новых очагов и увеличение ранее пораженных л/у, повторная биопсия проведена не была

Сравнительная характеристика пациентов с типичными и атипичными паттернами

При сравнении особенностей клинической презентации среди пациентов с типичными и атипичными паттернами статически значимых различий выявлено не было, за исключением массивного поражения л/у и периода наблюдения от момента выявления первых признаков заболевания до дня постановки диагноза (Таблица 8).

Таблица 8 – Клинические характеристики пациентов с типичными и атипичными паттернами

	Типичный паттерн n=28 (%)	Атипичный паттерн n=42 (%)	P value
Пол (М)	21 (75,0)	35 (83,3)	н.р. ¹
Период от первых клинических проявлений до постановки диагноза, медиана мес. (размах)	12 (1–72)	5.5 (1–24)	0,037
Стадия I–II	18 (64,3)	30 (71,4)	н.р. ¹
Стадия III–IV	10 (35,7)	12 (28,6)	н.р. ¹
Поражение л/у средостения	6 (21,4)	8 (19,1)	н.р. ¹
Поражение внутрибрюшных л/у	7 (25,0)	8 (19,1)	н.р. ¹
Экстранодальное поражение	0 (0)	5 (11,9)	н.р. ¹
Поражение селезенки	1 (3,6)	3 (7,1)	н.р. ¹
В-симптомы	5 (17,6)	8 (19,1)	н.р. ¹
Массивное поражение	0 (0) ²	12 (30,0) ²	0,0024
IgD +	5 (21,7) ³	21 (72,4) ³	0,0003
Полная и полная неподтвержденная ремиссия	27 (96,4)	25 (59,5)	0,0005
Частичная ремиссия	1 (3,6)	12 (28,6)	0,0106
Прогрессия	0 (0)	4 (9,5)	н.р. ¹
Рефрактерное течение	0 (0)	1 (2,4)	н.р. ¹
Рецидив	3 (10,7)	8 (19,0)	н.р. ¹
Смерть	0 (0,0)	2 (4,7)	н.р. ¹

1. н.р. – незначимые различия, $p > 0,05$

2. В группе типичных паттернов у пяти пациентов отсутствовала информация о размерах пораженных л/у по данным визуализации (n=23), в группе атипичных – у двух (n=40)

3. Типичный паттерн – 23 случая, атипичный – 29 случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании, несмотря на отсутствие выявления влияния иммуноархитектурного паттерна на особенности клинической презентации НЛХЛП за исключением массивного поражения л/у, было установлено его влияние на частоту достижения полной ремиссии и риск развития неблагоприятного события. При установлении атипичного паттерна или выявлении его минорной фракции в составе типичного отмечался более низкий ответ на проводимую терапию и более низкие показатели бессобытийной выживаемости по сравнению с пациентами с типичными паттернами, что подтверждалось статистическими методами. С учетом полученных данных при выявлении НЛХЛП при гистологическом исследовании в заключении рекомендуется указывать тип иммуноархитектурного паттерна для выделения пациентов с потенциальным неблагоприятным клиническим течением.

Массивное поражение л/у было выявлено только у пациентов с атипичными паттернами, среди которых отмечался более короткий период от момента выявления первых признаков заболевания до постановки диагноза и соответственно лечения, что определяет более агрессивное клиническое течение заболевания среди пациентов с атипичными вариантами. Пациенты с массивным поражением л/у имели более низкий ответ на проводимую терапию по сравнению с пациентами без признаков массивного поражения. Однако, принимая во внимание развитие массивного поражения л/у исключительно среди пациентов с атипичными паттернами, достоверно нельзя высказаться о том, что могло оказать основное влияние на исход проводимой терапии (атипичный паттерн или массивное поражение л/у). Для этого необходимо проведение мультифакторного анализа на большей выборке пациентов, что ввиду редкости заболевания может быть осуществимо при проведении мультицентрового исследования.

По мере накопления данных и выявления потенциальных прогностических факторов, которыми могут стать иммуноархитектурный паттерн и массивное поражение л/у, в будущем возможно создание стратификационной шкалы риска. Данная шкала позволила бы разделить пациентов на терапевтические группы с целью подбора оптимального объема терапии, что является актуальным на сегодняшний день ввиду сдвига парадигмы при лечении детей с НЛХЛП в сторону дезэскалации проводимой терапии для уменьшения острых и отдаленных побочных эффектов проводимой терапии.

Несмотря на выявление стойкой ассоциации IgD⁺ случаев НЛХЛП с атипичными паттернами, достоверного влияния на частоту достижения полной ремиссии выявлено не было при сравнении групп с IgD-позитивным и IgD-негативным статусом. Экспрессия IgD может обуславливать биологическую гетерогенность внутри НЛХЛП и служить одним из дифференциально-диагностических признаков в части случаев.

ВЫВОДЫ

1. НЛХЛП и ПТГЦ могут развиваться синхронно или метасинхронно ($n=8/90$, 8,9%), что может приводить к дифференциально-диагностическим трудностям на этапе гистологического исследования.

2. При развитии рецидива или рефрактерном течении НЛХЛП в большинстве случаев происходит смена паттерна на более продвинутой (С → F); отмечается переход от нодулярного характера роста к диффузному, стирание сети ФДК, изменение соотношения реактивных В- и Т-лимфоцитов в сторону увеличения последних, развитие склероза стромы. В редких случаях отмечается обратная тенденция.

3. За исключением массивного поражения л/у различия в клинической презентации НЛХЛП между группами паттернов отсутствуют. Массивное поражение выявлено только у пациентов с атипичными вариантами (типичный – 0/23, 0,0% vs атипичный – 12/40, 30,0%; $p=0,0024$), при этом период наблюдения от момента выявления первых клинических признаков до дня постановки диагноза в группе типичных паттернов был статистически значимо более длительным (медиана: типичный – 12 мес. vs атипичный – 5,5 мес.; $p=0,037$).

4. В общей выборке среди пациентов с атипичными вариантами отмечена низкая частота достижения полной ремиссии (типичный – 27/28, 96,4% vs атипичный – 25/42, 59,5%; $p=0,0005$) с последующим более частым развитием неблагоприятных событий (прогрессия, рефрактерное течение, рецидив, смерть), что было доказано при сравнении показателей БСВ среди групп типичных и атипичных паттернов ($p=0,024$).

5. Внутри групп со схожими терапевтическими подходами получены аналогичные результаты при сравнении частоты достижения полной ремиссии. Лечение по протоколу EuroNet-PHL-LP1 (типичный – 7/8, 87,5% vs атипичный – 1/5, 20,0%; $p=0,0318$), лечение в соответствии с протоколами с DAL-HD-90, GPOH-HD-2002, GPOH-HD-2003 (типичный – 9/9, 100,0% vs атипичный – 11/21, 52,4%; $p=0,0134$).

6. Экспрессия IgD отмечалась в 50% случаев НЛХЛП и значимо чаще встречалась в случаях с атипичными паттернами (типичный – 5/23, 21,7% vs атипичный – 21/29, 72,4%; $p=0,0003$) при отсутствии статистически достоверного влияния на частоту достижения полной ремиссии (IgD + 17/26, 65,4% vs IgD – 21/26, 80,8%; $p=0,2325$).

7. У пациентов с массивным поражением л/у отмечалась более низкая частота достижения полной ремиссии (5/12, 41,7% vs 40/51 78,4%; $p=0,028$), однако, ввиду стойкой ассоциации с атипичными паттернами однозначно высказаться о непосредственном влиянии именно массивного поражения л/у на частоту достижения полной ремиссии затруднительно.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сенченко М.А. Клинико-морфологические характеристики нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием у детей. Опыт одного Центра. / Сенченко М.А., Абрамов Д.С., Насирдинова Г.А., Волчков Е.В., Коновалов Д.М., Мякова Н.В. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2021. – Т.20. - №2 – С. 111-120. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2021-20-2-111-120>
2. Сенченко М.А. Редкий случай нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием, развившейся через 5 лет после успешного лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. / Сенченко М.А., Абрамов Д.С., Руднева А.Е., Волчков Е.В., Насирдинова Г.А., Гобадзе Д.А., Мякова Н.В., Коновалов Д.М. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2021. – Т.20. - №1 – С. 162-167. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2021-20-1-162-167>
3. Сенченко М.А. Прогрессивная трансформация герминативных центров или нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием? Вопросы дифференциальной диагностики на примере клинического случая. / Сенченко М.А., Абрамов Д.С., Мякова Н.В., Коновалов Д.М. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2023. – Т.22. - №1 – С.156-164. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2023-22-1-156-164>
4. Сенченко М.А. Экспрессия IgD при различных иммуноархитектурных паттернах нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием у детей. / Сенченко М.А., Коновалов Д.М. // Архив патологии. – 2024. – Т86 - №1 – С. 21-26. <https://doi.org/10.17116/patol20248601121>
5. Сенченко М.А. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием у детей. Прогностическое значение иммуноархитектурных паттернов. / Сенченко М.А., Абрамов Д.С., Мякова Н.В., Коновалов Д.М. // Вопросы онкологии. – 2023. – Т.69. - №3s1 – С. 133. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-3s1>
6. Binkley, M.S. The prognostic impact of clinical factors and immunoarchitectural patterns for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: an international study by GLOW. / Binkley, M.S., Flerlage, J.E., Borchmann, P., Fuchs, M., Hartmann, S., Senchenko, M.A. [et al] // Hematological Oncology. – 2023. – V.41. - №S2 – P. 100-101 https://doi.org/10.1002/hon.3163_62
7. Сенченко М.А. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием у детей. Прогностическое значение иммуноархитектурных паттернов. / Сенченко М.А., Абрамов Д.С., Мякова Н.В., Коновалов Д.М. // Международный форум «Инновационная онкология». – 2023. – С. 5

8. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием у детей: учебное пособие/ Сенченко М.А., Абрамов Д.С., Мякова Н.В. Коновалов Д.М. Новичкова Г.А. – М.: ФГБУ НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ. 2022. – 65с.

Список сокращений

НЛХЛП – нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием

кЛХ – классическая лимфома Ходжкина

ЛТ – лучевая терапия

ПТГЦ – прогрессивная трансформация герминативных центров

Богатая Т-лимфоцитами/гистиоцитами КБКЛ – богатая Т-лимфоцитами/гистиоцитами крупноклеточная В-клеточная лимфома

IgD – иммуноглобулин D

ФДК – фолликулярные дендритные клетки

LP-клетки – клетки лимфоцитарного преобладания

л/у – лимфатический узел

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГиЭ – гематоксилин и эозин

ИГХ - иммуногистохимическое

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография

ПР- полная ремиссия

ПНР – полная неподтвержденная ремиссия

ЧР – частичная ремиссия

Пр – прогрессия

Реф - рефрактерность

ОВ – общая выживаемость

БСВ – бессобытийная выживаемость

EBER – Epstein-Barr virus EBV-encoded small RNAs, кодируемые вирусом Эпштейна-Барр малые РНК

ISH – неиммунофлюоресцентная гибридизация in situ