

Лимфома Ходжкина: нодулярный вариант с лимфоидным преобладанием

(обзор литературы)

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

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Нодулярный вариант с лимфоидным преобладанием лимфомы Ходжкина (nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma – NLPHL) является редким вариантом и встречается в 5% случаев от общего числа пациентов с лимфомой Ходжкина. Опухолевые клетки при NLPHL экспрессируют CD20, CD79a, BCL-6, факторы транскрипции В-клеток (BSAP, BOB-1, Oct-2), также могут экспрессировать PU.1 (белок-активатор транскрипции, участвующий в дифференцировке В-лимфоцитов). Профиль экспрессии генов опухолевых клеток NLPHL схож с таковым клеток Березовского–Штернберга–Рида классической лимфомы Ходжкина. Важной биологической особенностью NLPHL является возможность трансформации в агрессивную В-клеточную неходжкинскую лимфому. В лечении пациентов с NLPHL применяют различные методы: от хирургического до комбинированной химиолучевой терапии и таргетной терапии ритуксимабом.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, нодулярный вариант с лимфоидным преобладанием лимфомы Ходжкина, трансформация в неходжкинскую лимфому, ритуксимаб

Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma

(Review of literature)

D.A.Evstratov, D.S.Abramov, D.M.Konovalov, N.V.Myakova

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma (NLPHL) is a rare variant, diagnosed in 5% of all patients with Hodgkin's lymphoma. Tumor cells in NLPHL express CD20, CD79a, BCL-6, B-cell transcription factors (BSAP, BOB-1, Oct-2), can express PU.1 (transcription factor necessary for B-cell development). The profile of NLPHL tumor cell expression is similar to that of Berezovsky–Sternberg–Reed cells in classical Hodgkin's lymphoma. An important biological characteristic of NLPHL is probability of its transformation into aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Patients with NLPHL receive various treatments: from surgery to combined chemoradiotherapy and rituximab target therapy.

Key words: Hodgkin's lymphoma, nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma, transformation into non-Hodgkin's lymphoma, rituximab

В классификации опухолей гемопэтической и лимфоидной ткани ВОЗ (2008 г.) выделяют 2 нозологических типа лимфомы Ходжкина (ЛХ): классическая ЛХ (classical Hodgkin lymphoma – CHL) и ЛХ, нодулярный вариант с лимфоидным преобладанием (nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma – NLPHL) (см. таблицу) [1]. Ряд исследователей [2] выдвигают аргументы в пользу включения NLPHL в рубрику В-клеточной неходжкинской лимфомы (НХЛ), однако Рабочая группа ВОЗ считает, что в настоящее время NLPHL следует оставить как подтип ЛХ с рекомендацией продолжать исследования.

NLPHL составляет около 5% от всех случаев ЛХ [3]. Эпидемиологические данные этого заболевания были представлены в исследовании L.Nogová и соавт. [4], в котором были ретроспективно проанализированы 8298 пациентов с ЛХ, из них у 394 пациентов была верифицирована NLPHL. Средний возраст больных NLPHL составил 37 лет, 75% больных были мужчины, 79% больных имели ранние стадии заболевания. Только у 9% больных NLPHL были В-симптомы, в то же время В-симптомы регистрировались у 40% больных CHL. Средостение было вовлечено у 31% больных NLPHL, а экстранодальные поражения были выявлены у 9% больных NLPHL [4].

Для корреспонденции:

Евстратов Дмитрий Андреевич, врач-гематолог отделения онкогематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Телефон: (495) 287-6570, доб. 7333

E-mail: Evstratov.D.A@yandex.ru

Статья поступила 20.03.2015 г., принята к печати 22.06.2015 г.

Таблица. Классификация ЛХ ВОЗ (цит. по [1])

1. ЛХ, нодулярный вариант с лимфоидным преобладанием.
2. Классическая ЛХ:
 - а) классическая ЛХ, лимфоидное преобладание;
 - б) классическая ЛХ, нодулярный склероз;
 - в) классическая ЛХ, смешанно-клеточный вариант;
 - г) классическая ЛХ, лимфоидное истощение.

Диагноз NLPHL устанавливают на основании данных гистологического и иммунофенотипического исследований. Костный мозг вовлекается всего в 1% случаев, биопсию костного мозга следует проводить при наличии продвинутой стадии заболевания, В-симптомов или изменений в гемограмме [5].

Патоморфологическая картина

Для NLPHL характерен нодулярный или нодулярный и диффузный характер роста с рассеянно расположенными большими опухолевыми клетками, известными как лимфоцитарно-гистиоцитарные клетки, типа «воздушной кукурузы» («popcorn»-cells) или как клетки лимфоидного преобладания (рис. 1). Эти названия являются синонимами, в данной статье мы будем использовать термин «лимфоцитарно-гистиоцитарные клетки». Реактивное окружение в основном представлено малыми В-лимфоцитами (рис. 2, а). Лимфоцитарно-гистиоцитарные клетки окружены розетками из CD3/CD4/CD5-позитивных Т-лимфоцитов (рис. 2, е), которые иногда могут коэкспрессировать анти-CD57 и часто экспрессируют PD1 (programmed cell death-1 или белок 1 программируемой гибели клеток). Среди клеток реактивного окружения могут встречаться эозинофилы и плазматические клетки, но их меньше чем при CHL [2].

Опухолевые клетки NLPHL происходят из В-клеток герминативных центров [6]. Они экспрессируют CD20, CD79a, BCL-6, факторы транскрипции В-клеток (BSAP, BOB-1, Oct-2), также лимфоцитарно-гистиоцитарные клетки могут экспрес-

сировать PU.1 (белок-активатор транскрипции, участвующий в дифференцировке В-лимфоцитов) (рис. 2, а–д). Отличительной, но непостоянной иммунологической характеристикой NLPHL является отсутствие экспрессии CD15 и негативная реакция с анти-CD30, но встречаются случаи, при которых экспрессия данного маркера может быть слабой. Типичным является наличие вокруг опухолевых клеток малых, реактивных CD20-позитивных В-лимфоцитов. Для большинства лимфоцитарно-гистиоцитарных клеток характерна положительная экспрессия Ki-67, что может свидетельствовать о том, что они находятся в митотическом цикле (рис. 2, з). Приблизительно 50% клеток экспрессируют эпителиальный мембранный антиген (epithelial membrane antigen – EMA). Вирус Эпштейна–Барр может присутствовать в клетках микроокружения, однако в опухолевых клетках всегда отсутствует [2]. Важной патоморфологической характеристикой NLPHL в случае классического нодулярного типа роста является наличие в центрах лимфоидных нодулей резидуальной деформированной сети фолликулярных дендритных клеток, экспрессирующих антигены CD23 и CD21 [1].

Кроме типичного, могут встречаться и другие гистопатологические варианты. Общей чертой этих вариантов является богатое Т-клетками микроокружение. Только у 20% больных NLPHL с типичным гистологическим вариантом была III/IV стадия болезни, тогда как среди пациентов с гистопатологическим вариантом, богатым Т-клетками и гистиоцитами, продвинутые стадии болезни при первичном обращении выявлялись у 60% больных [7].

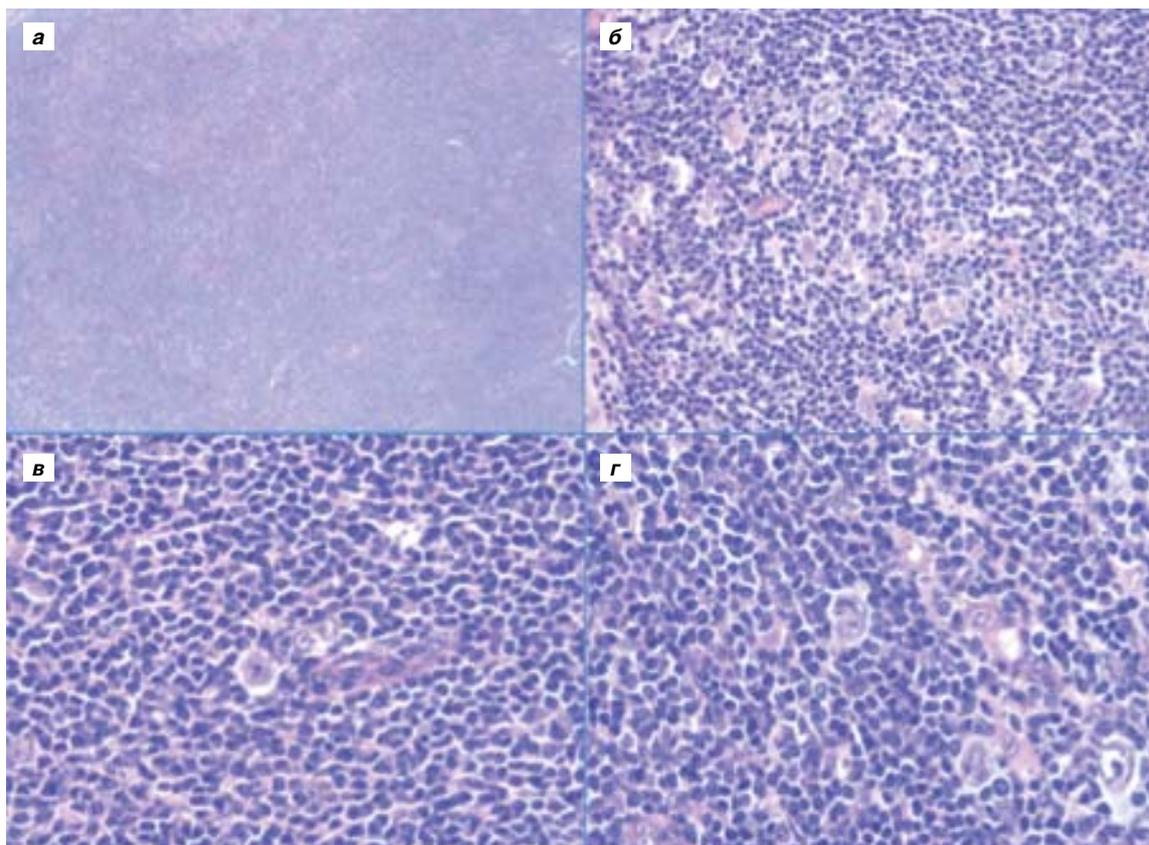


Рис. 1. Типичная морфологическая картина NLPHL (окраска гематоксилином и эозином): а – нормальная структура узла полностью стерта, определяются нодулярные лимфоидные скопления (ув. 10); б – опухолевые элементы расположены дискретно или формируют небольшие неплотные скопления (ув. 20); в – неопластические элементы имеют вид «воздушной кукурузы» (popcorn-like) (ув. 40); г – могут встречаться клетки, напоминающие клетки Штернберга–Рида (ув. 40).

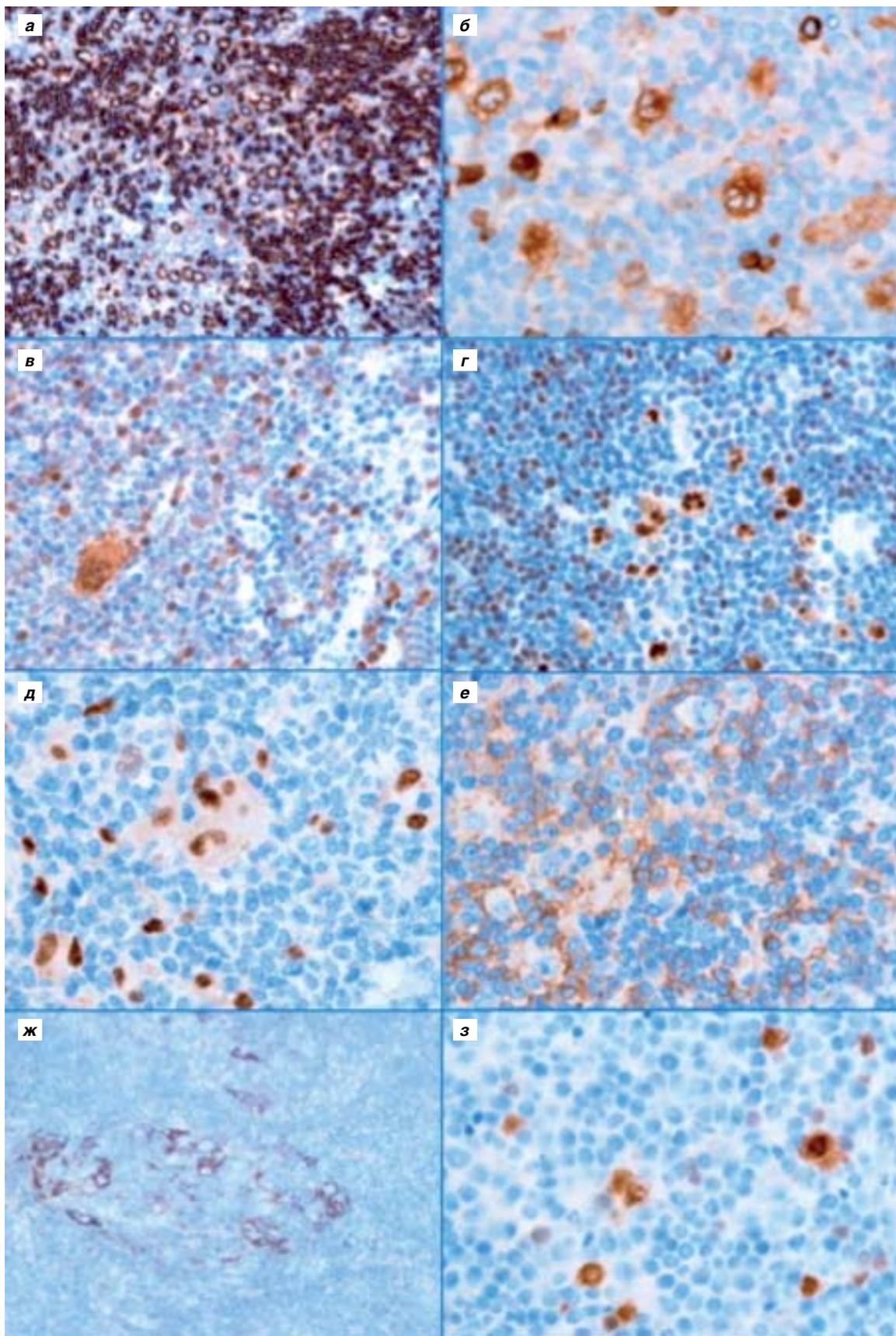


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование клеток NLPHL: а – CD20-положительные клетки опухоли расположены среди скоплений реактивных В-лимфоцитов (ув. 20); б – отчетливая экспрессия CD79a на клетках опухоли (ув. 40); в, г, д – ядерная экспрессия транскрипционных факторов Bcl-1, Oct-2, яркая экспрессия PU.1 (ув. 40); е – реактивные Т-лимфоциты формируют розетки вокруг неопластических элементов и коэкспрессируют PD1 (ув. 40); ж – CD23-положительные дендритные клетки резидуальной фолликулярной сети (ув. 20); з – клетки опухоли экспрессируют Ki-67, при небольшом количестве положительных клеток среди элементов реактивного окружения (ув. 40).

Несмотря на происхождение из В-лимфоцитов герминативного центра, профиль экспрессии генов лимфоцитарно-гистиоцитарных клеток более схож с таковым клеток Березовского–Штернберга–Рида CHL, чем с профилем экспрессии генов клеток фолликулярной лимфомы. Кроме того, у лимфоцитарно-гистиоцитарных клеток есть схожесть экспрессии генов и с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ), богатой Т-клетками и гистиоцитами [8].

Долгое время считали, что NLPHL может трансформироваться с течением времени в НХЛ. Однако до сих пор неясно, является ли это трансформацией или развитием второй опухоли из одного и того же предшественника. По данным литературы [9], риск трансформации составляет 0,6–15%. Такой широкий диапазон вероятности трансформации объясняется отсутствием данных повторной биопсии во время рецидива, отсутствием экспертов-лимфопатологов и даже непродолжительным периодом наблюдения, так как это событие может произойти через 20 лет и более.

M.Al-Mansour и соавт. [9] изучали случаи трансформации NLPHL в НХЛ. Они ретроспективно проанализировали 95 случаев NLPHL, 30 из которых были исключены при пересмотре гистологических препаратов экспертами-патологами, так как оказались другими заболеваниями, в том числе и ДВККЛ или ДВККЛ в сочетании с NLPHL. Медиана периода наблюдения за пациентами составляла 6,5 года, медиана времени до трансформации составляла 8,1 года (0,35–20,3 года). Риск трансформации через 15 лет составил 15%. Показатели общей выживаемости (overall survival – OS) больных, у которых произошла трансформация NLPHL в ДВККЛ, после трансформации приближаются к таковым при ДВККЛ *de novo*.

Лечение

До сих пор существуют разные точки зрения по поводу терапевтических методов при NLPHL. Некоторые исследователи успешно использовали у больных NLPHL протоколы лечения CHL [10].

Традиционно для лечения локализованных стадий NLPHL использовали лучевую терапию (ЛТ). Наиболее обширный ретроспективный анализ эффективности ЛТ при NLPHL с длительным периодом наблюдения провели A.Wirth и соавт. [11]. В анализ были включены 202 пациента с I/II стадией NLPHL, диагностированной в период 1969–1995 гг., медиана длительности наблюдения составила 15 лет. 15-Летняя OS составила 83% и практически не отличалась у пациентов с I и II стадиями ($p = 0,16$). Ремиссия через 15 лет сохранялась у 84% пациентов с I стадией и у 73% пациентов со II стадией ($p = 0,031$). За все время наблюдения умер 41 пациент, из них 17 пациентов от осложнений ЛТ (8 пациентов от опухолей в области облучения, 9 от заболеваний сердца и легких, возникших как осложнения ЛТ). В другом исследовании были получены схожие результаты: 10-летняя выживаемость без прогрессии (progression-free survival – PFS) пациентов с I стадией NLPHL, получивших только ЛТ, составила 89%, со II стадией – 72%. ЛТ проводили в дозах 36–38 Гр на регионарные или широкие поля. Вторичные опухоли были основной причиной смерти у этих пациентов [12].

В последнее время дозы облучения и поля были значительно уменьшены с целью минимизировать постлучевые

осложнения. Исследования показали, что ЛТ на области поражения (involved-field radiation therapy – IFRT) сопоставима по эффективности с субтотальным облучением лимфатических узлов и облучением селезенки у пациентов с NLPHL на ранних стадиях [13].

В последние годы все чаще в лечении больных ЛХ, в том числе больных NLPHL, применяют комбинированную терапию, результаты которой превзошли таковые ЛТ. В исследовании GHSG HD7 Немецкой группы по изучению ЛХ (German Hodgkin Study Group – GHSG) проводили сравнение эффективности химиотерапии (ХТ) по схеме ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) и ЛТ на расширенные поля с только ЛТ у пациентов с ранними стадиями ЛХ (I, II A/B). В исследовании участвовали 627 пациентов, в том числе 17 пациентов с NLPHL. 7-Летняя выживаемость, свободная от неудач лечения (freedom from treatment failure – FFTF), пациентов, получивших комбинированную терапию, составила 88%, а пациентов, получивших только ЛТ, – 67% ($p < 0,0001$), при том, что 7-летняя OS была практически одинаковой – 94 и 92% соответственно [14].

В исследовании EORTC-GELA H8F Европейской организации по исследованиям и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC), при которой была создана группа, изучающая лимфомы у взрослых (Groupe d'Études des Lymphomes de l'Adulte – GELA), проводили сравнение терапии по схеме MOPP-ABV (мустарген, винкристин, прокарбазин, преднизолон – доксорубицин, блеомицин, винбластин) + IFRT и субтотальной ЛТ у пациентов с ранними стадиями ЛХ. В исследовании участвовали 542 пациента, из них 29 пациентов с NLPHL. 5-Летняя бессобытийная выживаемость (event-free survival – EFS) была выше у пациентов, получавших комбинированную терапию (98 против 74%; $p < 0,001$) [15].

Более позднее исследование GHSG HD10, в которое был включен 81 пациент с ранними стадиями NLPHL, показало, что 2 цикла ХТ по схеме ABVD в комбинации с IFRT в сниженной дозе (20 Гр) практически также эффективны, что и 4 цикла ХТ по схеме ABVD и ЛТ в стандартной дозе 30 Гр у пациентов с ранними стадиями ЛХ. 5-Летний кумулятивный риск развития рецидива (cumulative incidence of relapse – CIR) составил менее 10%. Исследователи не выделяли отдельно пациентов с NLPHL [10].

Несмотря на включение пациентов с NLPHL в проспективные рандомизированные контролируемые клинические исследования, результаты этих исследований, как правило, применимы в основном к CHL. Большая часть благоприятных исходов в этих исследованиях связана с отсутствием стандартных факторов риска у пациентов с CHL. Доказано, что нет разницы в выживаемости у пациентов с ранними стадиями CHL без вовлечения средостения и пациентов с ранними стадиями NLPHL [16].

В ретроспективном исследовании Агентства Британской Колумбии по вопросам рака (British Columbia Cancer Agency), в котором сравнивали выживаемость 35 пациентов, получавших ЛТ, и 51 пациента, получавших ХТ (в основном ABVD) с ЛТ или без нее, было показано, что пациенты с NLPHL, получавшие ХТ, имели более высокие показатели 10-летней OS (93 против 84%; $p = 0,074$) и PFS (91 против 65%; $p = 0,0024$) [17].

У пациентов с IA стадией NLPHL применяют хирургическое лечение с выжидательной тактикой. У данной категории больных высока вероятность возникновения рецидива. В большом исследовании Европейской рабочей группы по ЛХ у детей (European Network Group on Pediatric Hodgkin Lymphoma) EuroNet-PHL, в которое были включены 58 детей, из них 54 ребенка с IA стадией, 2 ребенка с IIA стадией и 2 ребенка с IIIA стадией, проводили только удаление лимфатических узлов с дальнейшим наблюдением. Полная ремиссия была достигнута у 51 (87,9%) ребенка. Все 58 пациентов были живы при медиане длительности наблюдения 43 мес. 50-Месячная PFS всей группы пациентов составила 57%, 26-месячная PFS 51 пациента в полной ремиссии – 67%. У одного пациента с IIIA стадией через 10 лет произошла трансформация в В-НХЛ [18].

Поскольку клетки при NLPHL экспрессируют CD20, терапия 1-й линии может включать ритуксимаб. В исследовании, включавшем 28 взрослых пациентов с IA стадией заболевания без факторов риска, которые после удаления лимфатического узла получали только 4 еженедельных введения ритуксимаба в дозе 375 мг/м², у 60,9% пациентов была остаточная опухоль после хирургического вмешательства. Все пациенты были живы при медиане длительности наблюдения 43 мес; 4-летняя PFS составила 77,1%. У всех пациентов с рецидивами опухоль была удалена не полностью [19].

В другом исследовании, включавшем 21 пациента с первичной NLPHL (6 пациентов с I стадией, 8 пациентов со II стадией и 7 пациентов с III стадией), 12 пациентов получал терапию ритуксимабом в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю в виде 4-недельного курса, а 9 пациентов получали четыре 4-недельных курса 1 раз в полгода. Медиана длительности наблюдения за пациентами, получившими один курс терапии ритуксимабом, составила 9,5 года, а за пациентами, получившими 4 курса терапии ритуксимабом – 5,1 года. 5-Летняя PFS пациентов, получивших один курс терапии ритуксимабом, составила 47,1%, пациентов, получивших 4 курса терапии ритуксимабом, – 51,9%. У 29% пациентов произошла трансформация в В-НХЛ. Среднее время до трансформации составило 4,4 года (от 0,9 до 7,6 года) [20].

Лечение продвинутых стадий NLPHL является сложной задачей, так как не существует общих принципов решения этой проблемы. Результаты ранних исследований могли быть неточными, так как в когорту больных NLPHL ошибочно попадали больные с ДВККЛ, богатой Т-клетками.

В исследовании, включавшем 42 пациента с продвинутыми стадиями NLPHL, большинство пациентов получали лечение по схеме ABVD или ABVD-подобные схемы ХТ. 10-Летняя FFTF, свидетельствующая только об отсутствии рецидивов ЛХ, составила 75%. Риск трансформации в НХЛ через 15 лет составил 24%. У 4 из 10 умерших пациентов смерть наступила в результате развития вторичной НХЛ. Риск трансформации в НХЛ повышался у пациентов с первичным вовлечением селезенки (через 10 лет 34 против 9%; $p = 0,014$) [21].

В другом исследовании с участием 37 пациентов с продвинутыми стадиями NLPHL количество рецидивов было больше у пациентов, получавших лечение по схеме ABVD/EVA (этопозид, адриамицин, винбластин), чем у пациентов, получавших алкилирующий агент в схеме ХТ (75 против 32%) [22].

В ретроспективном исследовании, включавшем 15 пациентов с NLPHL, из них 11 с продвинутыми стадиями, получавших ХТ по схеме R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, адриамицин, винкристин, преднизолон), при медиане наблюдения 42 мес рецидивов и трансформации не зарегистрировано [23].

При рецидивах NLPHL во всех случаях необходимо проводить биопсию с целью исключения трансформации клеток герминативных центров в агрессивную НХЛ. Выбор терапии рецидива зависит от терапии 1-й линии.

В исследовании, в котором рецидив развился у 25 пациентов после ЛТ, 22 пациента получили терапию 2-й линии: 13 пациентов – ХТ, 5 пациентов – ЛТ, 4 пациента – комбинированную терапию. Через 10 лет после возникновения рецидива у 52% пациентов сохранялась ремиссия, 10-летняя OS составила 60 ± 11% [10].

Высокодозная ХТ (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) – еще один вариант терапии ранних рецидивов и рефрактерных форм NLPHL.

В исследовании M.Karuturi и соавт. [24], включавшем 26 пациентов с рецидивом NLPHL, получивших ВДХТ/ауто-ТГСК, 5-летняя EFS составила 69%, OS – 76% (медиана наблюдения 59 мес).

В другом исследовании проводили сравнение выживаемости 19 пациентов с рецидивом/рефрактерным течением NLPHL и 299 пациентов с рецидивом/рефрактерным течением CHL. 5-Летняя PFS составила 40 против 39% ($p = 0,3$), OS – 56 против 53% ($p = 0,36$) [25].

Ритуксимаб также используют в качестве терапии 2-й линии. В исследовании, включавшем 18 пациентов с рецидивом NLPHL, получавших разнообразное лечение (ЛТ, ХТ, комбинированная терапия), у 11 пациентов применяли ритуксимаб в стандартной дозе (375 мг/м²) 1 раз в неделю в виде 4-недельного курса, а 7 пациентам проводили 4 таких курса 1 раз в полгода. После 1-го курса ритуксимаба ответ был получен у 100%, а полная ремиссия – у 78% пациентов. 5-Летняя PFS у пациентов, получивших 1 курс ритуксимаба, составила 36,4%, 4 курса ритуксимаба – 71,4%, 5-летняя OS – 90,9 и 71,4% соответственно [20].

В качестве терапии 2-й линии могут быть использованы другие схемы ХТ, содержащие препараты платины и ритуксимаб, однако больших исследований таких режимов не проводилось [26].

Заключение

NLPHL – редкое заболевание с особой биологией, характеризующееся высоким риском трансформации в агрессивную НХЛ и склонностью к поздним рецидивам. Немногочисленные исследования не дают однозначных рекомендаций по лечению данного заболевания. Из анализа имеющихся данных литературы можно заключить, что ЛТ не является приоритетным методом лечения. При локализованных стадиях заболевания для лечения предпочтительно использовать неинтенсивную ХТ или комбинированную терапию. Терапией выбора при продвинутых стадиях заболевания у взрослых может быть ХТ по схеме R-CHOP в сочетании с ЛТ, а у детей – ХТ по схеме CVP (циклофосфан, винбластин, преднизолон). Выбор терапии 2-й линии индивидуален и может быть представлен ХТ, содержащей алкилирующие

агенты, или комбинированной терапией. ВДХТ/ауто-ТГСК может быть вариантом терапии спасения. У пациентов с рецидивирующим течением NLPHL, не трансформирующейся в НХЛ и не рецидивирующей в виде продвинутых стадий, возможно применение ритуксимаба в виде 4-недельного индукционного курса с последующей консолидацией в виде 3 повторяющихся 1 раз в полгода курсов.

Литература/References

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, eds. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC: WHO; 2008.
2. Райт Д, Эддис Б, Леонг Э. Морфологическая диагностика патологии лимфатических узлов. Пер. с англ. И Самсоновой. М.: Медицинская литература, 2008. / Rayt D, Eddis B, Leong E. Morfologicheskaya diagnostika patologii limfaticeskikh uzlov. Per. s angl. I Samsonovoy. Moscow: Meditsinskaya literatura, 2008. (In Russian).
3. Diehl V, Sextro M, Franklin J, Hansmann ML, Harris N, Jaffe E, et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol.* 1999;17(3):776-83.
4. Nogová L, Reineke T, Brillant C, Sieniawski M, Rüdiger T, Josting A, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(3):434-9.
5. Xing KH, Savage KJ. Modern management of lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2013;161(3):316-29.
6. Marafioti T, Hummel M, Anagnostopoulos I, Foss HD, Falini B, Delsol G, et al. Origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal-center B-cells. *N Engl J Med.* 1997;337(7):453-8.
7. Fan Z, Natkunam Y, Bair E, Tibshirani R, Warnke RA. Characterization of variant patterns of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma with immunohistologic and clinical correlation. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(10):1346-56.
8. Brune V, Tiacci E, Pfeil I, Döring C, Eckerle S, van Noesel CJ, 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.
9. Al-Mansour M, Connors JM, Gascoyne RD, Skinnider B, Savage KJ. Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):793-9.
10. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010;363(7):640-52.
11. Wirth A, Yuen K, Barton M, Roos D, Gogna K, Pratt G, et al. Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. *Cancer.* 2005;104(6):1221-9.
12. Chen RC, Chin MS, Ng AK, Feng Y, Neuberg D, Silver B, et al. Early-stage, lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: patient outcomes from a large, single institution series with long follow-up. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):136-41.
13. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2835-41.
14. Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(23):3495-502.
15. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1916-27.
16. Feugier P, Labouyrie E, Djeridane M, Jenabian A, Dubruille V, Berthou C, et al. Comparison of initial characteristics and long-term outcome of patients with lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and classical Hodgkin lymphoma at clinical stages IA and IIA prospectively treated by brief anthracycline-based chemotherapies plus extended high-dose irradiation. *Blood.* 2004;104(9):2675-81.
17. Savage KJ, Skinnider B, Al-Mansour M, Sehn LH, Gascoyne RD, Connors JM. Treating limited-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome. *Blood.* 2011;118(17):4585-90.
18. Mauz-Körholz C, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D, Shankar A, Dörffel W, Wallace WH, et al. Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma—experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2007;110(1):179-85.
19. Eichenauer DA, Fuchs M, Pluetschow A, Klimm B, Halbsguth T, Böll B, et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood.* 2011;118(6):4363-5.
20. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, Daadi S, Allen J, Natkunam Y, et al. Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(9):912-8.
21. Xing KH, Connors JM, Lai A, Al-Mansour M, Sehn LH, Villa D, et al. Advanced-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma compared with classical Hodgkin lymphoma: a matched pair outcome analysis. *Blood.* 2014;123(23):3567-73.
22. Canellos GP, Mauch P. What is appropriate systemic chemotherapy for lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma? *J Clin Oncol.* 2010;28(1):e8.
23. Fanale MA, Lai C-M, McLaughlin P, Romaguera J, Fayad L, Hagemester F, et al. Outcomes of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma (NLPHL) patients treated with R-CHOP. *Blood (ASH Annual Meeting. Orlando, Florida, USA, 4-7 December, 2010).* 2010;116(21): abstr. 2812.
24. Karuturi M, Hosing C, Fanale M, Medeiros LJ, Alousi AM, de Lima MJ, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(6):991-4.
25. Bierman P, Naushad H, Loberiza F, Bociek RG, Voce JM, Armitage JO, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (AH SCT) for lymphocyte predominant Hodgkin's disease. *Blood (ASH Annual Meeting. Orlando, Florida, USA, 4-7 December, 2006).* 2006;108(11): abstr. 3061.
26. Park HC, Jung SH, Ahn JS, Kim MY, Yang DH, Kim YK, et al. Rituximab plus ifosfamide, carboplatine and etoposide for T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma arising in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *Case Rep Oncol.* 2012;5(2):413-9.

Информация о соавторах:

Абрамов Дмитрий Сергеевич, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
 Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Телефон: (495) 287-6570, доб. 4911
 E-mail: abramovd_s@bk.ru

Коновалов Дмитрий Михайлович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением патологической анатомии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
 Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Телефон: (495) 287-6570, доб. 4918
 E-mail: dmk_nadf@mail.ru

Мякова Наталья Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением онкогематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
 Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Телефон: (495) 287-6570, доб. 4330
 E-mail: nmiakova@mail.ru