

**В.А.Гуртовий
І.С.Шпонька
І.В.Біленький
П.О.Гриценко**

Дніпропетровська державна медична академія

Ключові слова: лімфома Ходжкіна, клітини Березовського-Рід-Штернберга, клітини Ходжкіна.

Надійшла: 02.04.2010
Прийнята: 23.05.2010

УДК: 616-006.44:616-018]-076

МОРФОЛОГІЯ ЛІМФОМИ ХОДЖКІНА: СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ТА НЕВИРІШЕНІ ПИТАННЯ

Аналітичний огляд та фрагменти дослідження проведені в рамках науково-дослідної роботи „Індивідуалізація лікування злоякісних пухлин з урахуванням біологічних показників активності пухлинного процесу та маркерів хіміогормонорезистентності” (№ держреєстрації 0101U001002).

Резюме. Лімфома Ходжкіна – одна з найбільш поширених патологій лімфатичної тканини. За півтора століття з моменту описання захворювання Т.Ходжкіним у 1832 р. накопичений багатий досвід клініко-морфологічних співставлень різних проявів хвороби, що освітлені у цілій низці наукових робіт. Згідно класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я 2008 року, виділені форми і відповідні варіанти Лімфоми Ходжкіна, де враховуються особливості клінічних проявів, морфологічної картини пухлинної тканини та імунотипу діагностичних клітин, що зумовлює визначений вид терапії. Однак, якщо клінічні прояви Лімфоми Ходжкіна описані достатньо повно, морфо-функціональні особливості як пухлинної, так і реактивної тканини при різних її варіантах вивчені недостатньо. Предметом обговорення до теперішнього часу залишається саме походження діагностичних клітин. Недостатньо уваги приділяється оцінці взаємозв'язку морфології, імунотипу, ступеня зрілості і стабільності між клітинами пухлини та реактивного мікрооточення.

Вирішення цих питань можуть мати значення для уточнення морфогенезу захворювання, прогнозу різних його форм і застосування методів патогенетичної корекції при лікуванні.

Морфологія. – 2010. – Т. IV, № 2. – С. 13-21.

© В.А.Гуртовий, І.С.Шпонька, І.В.Біленький, П.О.Гриценко, 2010

Gurtovoj V.A., Shponka I.S., Bilenkij I.V., Gritsenko P.O. Hodgkin lymphoma: current conception and unresolved questions.

Summary. Hodgkin lymphoma is the most frequent lymphoproliferative disorder in the Western world. During one and a half century since it was described by Thomas Hodgkin in 1832 wide experience has been accumulated on matching clinical and morphologic manifestations of disease what is shown in a great number of publications. According to World health organization classification of 2008 distinct forms and types of Hodgkin lymphoma were defined in accordance with clinical presentations, pathomorphology and immunophenotype of tumor cells what determine specific treatment. Although clinical manifestations are described well enough, data on morphofunctional features of tumor cells and reactive microenvironment are scarce. Data about the nature of tumor cells are still controversial. Remarkably little attention is paid to the assessment interrelations between morphology, immunophenotype, degree of stability and maturation of diagnostic cells and inflammatory background. All these findings may be helpful to clarification of morphogenesis, prognosis and improvement for Hodgkin lymphoma treatment.

Key words: Hodgkin lymphoma, Reed-Sternberg cell, Hodgkin cell.

У 1832 році Томас Ходжкін (Thomas Hodgkin) описав сім випадків захворювання зі збільшенням лімфатичних вузлів (Hodgkin T., 1832). Двадцять років потому, ще близько двадцяти спостережень захворювання зі схожою симптоматикою було названо як хвороба Ходжкіна. У 1890 році С.Я.Березовський, у 1898 році С.Стернберг і у 1902 році Д.Рід при мікроскопічному дослідженні зразків тканин лімфатичних вузлів описали великі багатоядерні клітини і висловили припущення, що вони є морфологічним субстратом хвороби. Першу класифікацію хвороби Ходжкіна було розроблено Джексоном (H. Jackson) і Паркером (F. Parker). У 1944 році вони

виділили парагранулому, гранулому і саркому.

Історична назва «хвороба Ходжкіна» була пов'язана із нез'ясованим статусом захворювання (інфекційним або пухлинним) а також із невідомим походженням діагностичних клітин; термін «лімфома Ходжкіна» став всесвітньо поширеним лише у 2001 році. Численними дослідженнями було доведено неопластичне походження хвороби. В більшості випадків патології показана експресія пухлинними клітинами В-лімфоцитарних антигенів а також клональна перебудова генів імуноглобулінів, що свідчить про походження їх з В-лімфоцитів на різних стадіях їх розвитку (Kuppers R. et al., 1994). Однак, за

даними інших авторів (Seitz V. et al., 2001), враховуючи наявність клональної перебудови Т-клітинного рецептору, невелика кількість клітин Березовського-Штернберга можуть бути трансформованими Т-лімфоцитами. У 2001 році, згідно класифікації пухлин гемопоетичної та лімфоїдної тканин Всесвітньої організації охорони здоров'я, захворювання було перейменоване на лімфому Ходжкіна (Jaffe E.S. et al., 2001).

На теперішній час, лімфома Ходжкіна одна з найпоширеніших лімфом у Західному світі з розповсюдженістю понад три випадки на 100 000 на рік. У більшості розвинених держав захворювання зустрічається у всіх вікових групах, але найчастіше спостерігається у віковому інтервалі 15-30 років, а також після 50 років. Характер наслідування лімфоми Ходжкіна не з'ясований, однак в деяких випадках ця патологія спостерігається у нащадків хворих. За даними відомих російських дослідників, хворіють частіше чоловіки (Вороб'єв А.И., Кременецкая А.М., 2007). Лімфома Ходжкіна – перше з пухлинних захворювань, яке при застосуванні хіміотерапевтичного лікування та променевої терапії, навіть у генералізованих стадіях, має сприятливий прогноз і 90% п'ятирічну виживаність.

Класифікація

Враховуючи відмінності морфології та імунотипу пухлинних клітин, клінічного перебігу, особливості терапії розрізняють дві форми захворювання. Згідно класифікації виділена класична лімфома Ходжкіна, на частку якої припадає близько 95% випадків, і нодулярна лімфома Ходжкіна з переважанням В-лімфоцитів (nodular lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma). Класична форма лімфоми Ходжкіна підрозділяється на варіанти з нодулярним характером склерозу (70% випадків), змішано-клітинний (≈20%), лімфоїдного виснаження (менше 5%) і лімфоїдного переважання (≈5%) (Swerdlow S.H. et al., 2008).

Морфологія діагностичних клітин

Пухлинні клітини Ходжкіна, а також діагностичні багатоядерні клітини Березовського-Рід-Штернберга можуть бути виявлені у зразках пухлини при класичній формі захворювання. При класичній лімфомі Ходжкіна такі клітини у зарубіжній літературі мають назву HRS-клітин. Клітини Ходжкіна - крупні одноядерні з добре помітним ядром (рис. 1А). В цитоплазмі діагностичних клітин Березовського-Штернберга, що утворюються з вище зазначених шляхом ендомітозу (Drexler H.G. et al., 1989), міститься два і більше ядра, такі клітини можуть відрізнятися значною атипією та поліморфізмом (рис. 1В, Г). Але типовими клітинами вважають гігантські форми з двома дзеркально розташованими у цитоплазмі ядрами, кожне з яких містить одне ве-

лике ядрце (рис. 1Б).

При нодулярній лімфомі Ходжкіна з переважанням В-лімфоцитів, на відміну від класичної форми, типові діагностичні клітини Березовського-Штернберга виявляються дуже рідко або взагалі відсутні. Пухлинні клітини мають крупні складчасті, скручені або сегментовані ядра, тонку ядерну мембрану, однорідний гетерохроматин, численні базофільні дрібні ядрця та помірно розвинену блідо забарвлену цитоплазму - «rings» клітини (Криволапов Ю.А., Леєнман Е.Е., 2006) (рис. 1Г). Вони являють собою особливий варіант клітин Березовського-Штернберга і мають назву лімфогістіоцитарних.

Клітини, що морфологічно східні з клітинами Березовського-Штернберга і Ходжкіна можуть зустрічатися при інших неходжкінських лімфомах, а також при деяких реактивних змінах лімфоїдної тканини. Тому для встановлення діагнозу лімфоми Ходжкіна необхідно враховувати наявність діагностичних пухлинних клітин серед відповідного реактивного мікрооточення, тобто характерного для тієї або іншої форми захворювання клітинного інфільтрату та позаклітинного компонента навколо діагностичних клітин.

Відмінності серед варіантів класичної лімфоми Ходжкіна

Велику увагу сучасні дослідники приділяють відмінностям змішано-клітинного варіанту, лімфоїдного виснаження і лімфоїдного переважання від варіанту з нодулярним склерозом. Останній найчастіше зустрічається у молодих людей, часто без реакції імунної системи, характеризується залученням у патологічний процес межистиння, що може нагадувати первинну медіастинальну В-крупноклітинну лімфому. До того ж ця форма має особливості мікрооточення діагностичних клітин і специфічні міжклітинні взаємодії серед реактивних клітин. Змішано-клітинний і варіант лімфоїдного виснаження мають схожі риси у клінічному перебігу, поширеності патологічного процесу і пов'язані з імунodefіцитом (Levy A. et al., 2002). Варіант лімфоїдного переважання класичної лімфоми Ходжкіна виділений нещодавно і найменше вивчений (Eberle F.C. et al., 2009).

EBV-інфікованість і лімфома Ходжкіна

Інфікованість вірусом Епштейна-Барр (EBV) серед хворих на лімфому Ходжкіна за даними різних авторів сягає 20-90%. Процент випадків коливається у різних вікових групах, варіантах класичної форми лімфоми Ходжкіна, пов'язаний з епідеміологічними чинниками і має різний географічний розподіл. Частіше наявність інфікованості спостерігають у молодих і літніх пацієнтів. Але точних даних про вплив цього факту на патогенез лімфоми Ходжкіна не існує (Delecluse H.J. et al., 1997).

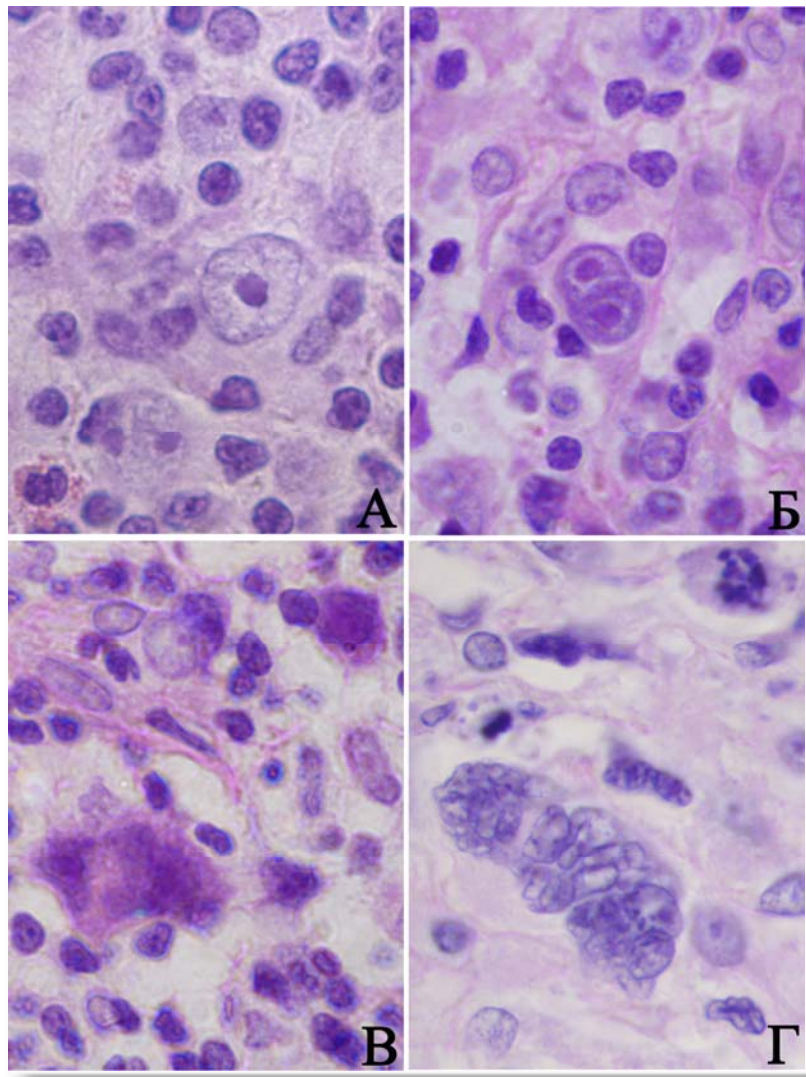


Рис. 1. Діагностичні клітини при лімфомі Ходжкіна, забарвлення гематоксиліном та еозином: А – клітини Ходжкіна, $\times 1000$; Б – типова клітина Березовського-Рід-Штернберга, $\times 1000$; В – атипова муміфікована клітина Березовського-Рід-Штернберга, $\times 1000$; Г – атипова «порсогн» клітина Березовського-Рід-Штернберга.

Варіант нодулярного склерозу класичної лімфони Ходжкіна

Близько 70% випадків класичної лімфони Ходжкіна у світі і особливо у індустріальних державах складає варіант з нодулярним характером склерозу. Протягом останнього десятиліття частота випадків цієї патології продовжує зростати. Це захворювання зустрічається частіше у молодих людей, і, на відміну від інших варіантів лімфони Ходжкіна, переважно у жінок. Інфікованість вірусом Епштейна-Барр зустрічається рідко. Серед клінічних проявів варіанту з нодулярним характером склерозу типовими є залучення у патологічний процес межистіння (у 80% випадків) з наявністю В-симптомів (у 40% пацієнтів) і відсутністю у більшості випадків ураження екстралімфатичних органів і кісткового мозку.

Клітини Березовського-Штернберга, що при цьому варіанті називають лакунарними, мають характерний вигляд внаслідок ретракції під впливом формалінової фіксації. Діагностичні клітини начебто не мають цитоплазми і знаходяться у порожнині, що оточена реактивними клітинами (рис. 2А). Їх ядра дещо менші за розміром ніж ядра типових клітин Березовського-Рід-Штернберга і мають нечіткі ядерця. Лакунарні клітини оточені малими лімфоцитами і різною кількістю гранулоцитів. Можуть формуватися мікроабсцеси. На гістологічному зрізі такі клітинні угруповання (діагностичні клітини з реактивним компонентом) оточені щільними шарами сполучної тканини мають вигляд нодул (рис. 2А).

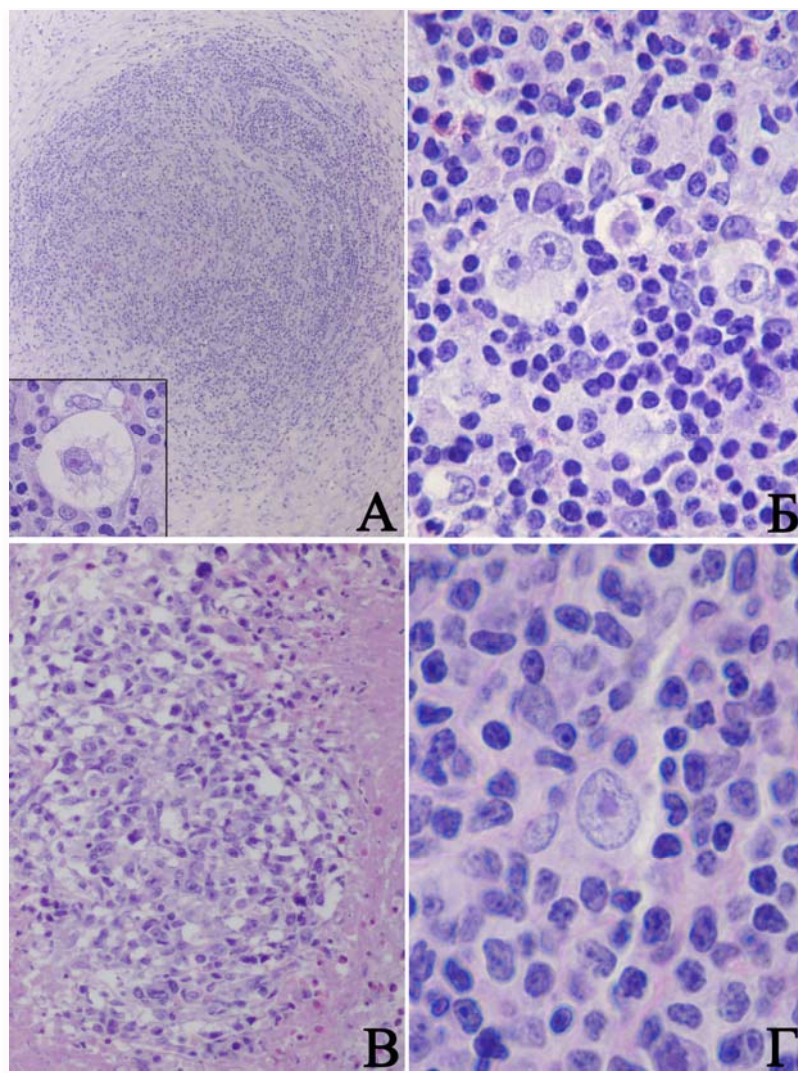


Рис. 2. Патогістологічна структура різних варіантів класичної лімфому Ходжкіна, забарвлення гематоксиліном та еозином: А – нодулярний склероз з лакунарними клітинами (у вставці – $\times 1000$), $\times 100$ (у вставці – $\times 1000$); Б – змішано-клітинний варіант, $\times 400$; В – варіант з виснаженням лімфоїдної тканини, ретикулярний підтип, $\times 400$; Г – варіант з переважанням лімфоїдної тканини, $\times 400$.

Клітини Березовського-Штернберга експресують інтерлейкін (ІЛ-13), а фібробласти, що їх оточують рецептори до ІЛ-13 (Ohshima K. et al., 2001). Фіброз також пов'язують з продукцією неопластичними клітинами трансформуючого фактору росту (TGF- β). Встановлено, що фіброз зазвичай починається з капсули лімфатичного вузла і поширюється по судинним септам до його центру. На відміну від змішано-клітинного варіанту і лімфоїдного виснаження при нодулярному склерозі серед лімфоцитів мікрооточення міститься велика кількість В-лімфоцитів. У деяких випадках, при частковому ураженні лімфатичного вузла атипові клітини виявляються серед лімфоїдних фолікулів, що може свідчити про їх походження з неповноцінних В-клітин герміногенних центрів (Marafioti T. et al., 2000). Морфологічно виділяють «клітинну фазу» нодулярного склерозу, якщо при наявності нодулярної

будови концентричні фіброзні септи не утворюються, а також «синцитіальний підваріант» нодулярного склерозу, що характеризується наявністю пластів пухлинних клітин всередині нодул. Деякі дослідники вважають, що клітинна фаза – це рання стадія нодулярного склерозу. Інші – спростовують це, бо клітинна фаза і типові нодулярні структури зі склерозом одночасно виявляються як при дебюті захворювання, так і при розгорнутій клінічній картині (Ковригина А.М., Пробатова Н.А., 2007).

Враховуючи той факт, що варіант класичної лімфому Ходжкіна з нодулярним склерозом дуже поширена патологія в Західних країнах, британськими дослідниками було виділено дві градації нодулярного склерозу (grade). До градації 2 відносяться випадки, в яких при гістологічному дослідженні пухлинні нодули мають хоча б одну з трьох ознак:

- більше 25% нодул мають скупчення діагностичних клітин і некрози;
- більше 80% мають фіброзний або фіброгістіоцитарний склад;
- більше 25% нодул мають скупчення великих бізарних або анапластичних клітин.

При відсутності жодної з цих ознак встановлюють градацію 1.

Така класифікація на теперішній час не отримала належної клінічної оцінки. Але за уявленням багатьох авторів для лікування і прогнозу переважне значення при нодулярному склерозі класичної форми лімфому Ходжкіна має не характер склерозу, а клітинний склад нодул (MacLennan K.A. et al., 1992).

Варіант класичної лімфому Ходжкіна з но-

дулярним склерозом має деякі загальні риси з первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою, наприклад - у експресії CD23, відсутності експресії імуноглобулінів (Rosenwald A. et al., 2003). Морфологія, імунофенотип і принципи лікування межистінних лімфом сірої зони тимуса та нодулярного склерозу лімфому Ходжкіна підтверджує наявність подібних ознак серед цих патологій, що іноді важко розрізнити. Згідно класифікації ВООЗ 2008 року виділена В-клітинна лімфома, що не класифікована, з ознаками, як дифузної В-крупноклітинної лімфому, так і класичної лімфому Ходжкіна (Swerdlow S.H. et al., 2008). Майже всі випадки такого захворювання описані з ураженням межистіння.

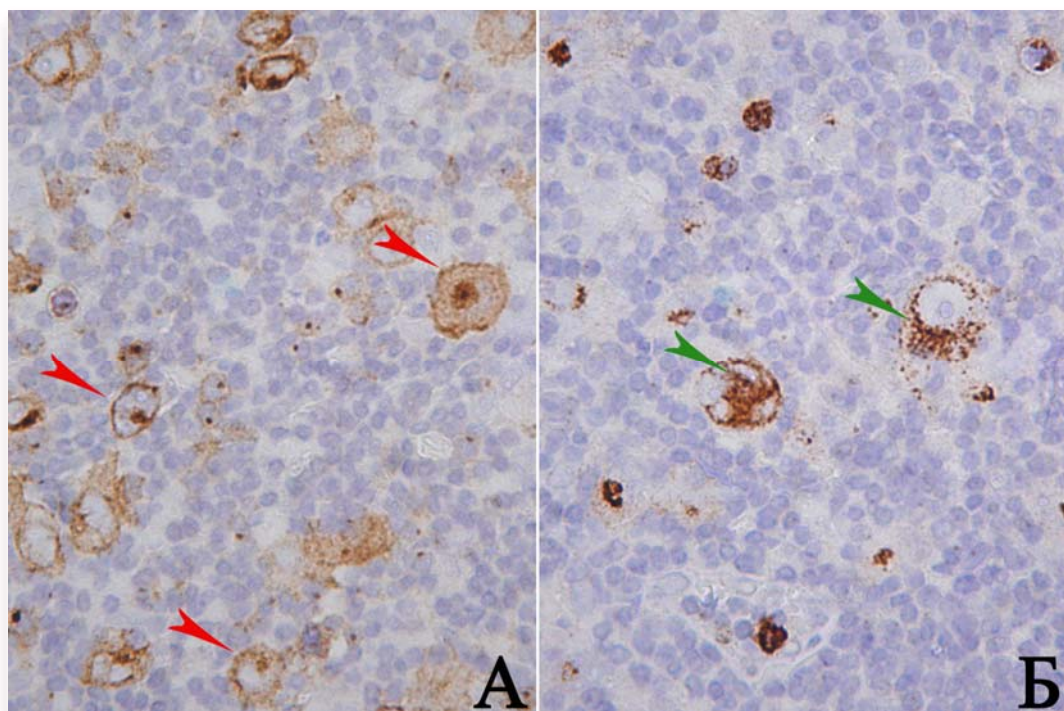


Рис. 3. Імуногістохімія діагностичних клітин при лімфомі Ходжкіна: А – мембранна та цитоплазматична експресія CD30 діагностичними клітинами (позначені червоними стрілками), $\times 400$; Б – переважно цитоплазматична експресія CD15 діагностичними клітинами (позначені зеленими стрілками) та гранулоцитами, $\times 400$.

Таким чином, за літературними даними, нодулярний склероз характеризується особливою морфологічною будовою пухлинної тканини (пухлинних або діагностичних клітин) і реактивного компоненту (мікрооточення), що сполучене зі специфічним клінічним перебігом. В той самий час відсутні дані щодо таких питань:

- чому для цього варіанту лімфому Ходжкіна характерний особливий склад мікрооточення і яке значення це має на формування пухлинної тканини;
- чому діагностичні клітини при нодулярному склерозі мають особливі морфологічні ознаки і як саме це пов'язано з клінічними про-

явами захворювання.

Змішано-клітинний варіант і варіант лімфоїдного виснаження класичної лімфому Ходжкіна

Змішано-клітинний варіант класичної лімфому Ходжкіна є другим після нодулярного склерозу за поширеністю. Цей варіант різко відрізняється від останнього і має східні риси з варіантом лімфоїдного виснаження у епідеміологічних, клінічних та біологічних особливостях. Ці два варіанти частіше зустрічаються у чоловіків старших вікових груп і часто супроводжуються розладами імунітету та інфікованістю вірусом Епштейна-Барр. Характерним є також ураження

периферійних лімфовузлів і кісткового мозку, наявність В-симптомів, відсутність ураження тімусу і межистінних лімфовузлів. Враховуючи всі ці ознаки, а також співвідношення кількості діагностичних клітин до фонового реактивного мікрооточення, деякі автори розглядають змішано-клітинний варіант і варіант лімфоїдного виснаження як градації або ступені однієї форми лімфому Ходжкіна за аналогією класифікації нодулярного склерозу Британської групи вивчення лімфом (BNLI) (Levy A. et al., 2002).

На гістологічних зрізах при змішано-клітинному варіанті класичної лімфому Ходжкіна спостерігається стертість будови лімфатичного вузла. У випадках часткового ураження лімфатичних вузлів, інфільтрати переважно мають паракортикальний характер, з проявами регресії або гіперплазії лімфоїдних фолікулів. У порівнянні з варіантом нодулярного склерозу класичної лімфому Ходжкіна, фіброз при цьому варіанті майже не виражений, має фібрилярний і неупорядкований характер. Діагностичні клітини Березовського-Рід-Штернберга мають досить типову будову, дуже рідко зустрічаються інші форми – лакунарні, «рорсоп» тощо. Відповідає назві цього варіанту також склад реактивного мікрооточення, до якого входять лімфоцити, плазматичні клітини, гістіоцити, еозинофіли та нейтрофіли (рис. 2Б). Іноді яскравий реактивний компонент може приховувати діагностичні клітини.

Що ж стосується варіанту з лімфоїдним виснаженням, ця форма характеризується відносно перевагою діагностичних клітин над незначною кількістю клітин реактивного мікрооточення. Виділяють підтипи з дифузним фіброзом і ретикулярний (саркоматоїдний) (рис. 2В).

Дифузний фіброз варіанту з лімфоїдним виснаженням характеризується наявністю фіброзу навколо діагностичних клітин. Кількість фіброblastів може бути збільшена, або навпаки зменшена, що може нагадувати варіант нодулярного склерозу класичної лімфому Ходжкіна, grade 2. В деяких випадках, особливо асоційованих з ВІЛ-інфекцією, типові діагностичні клітини з лімфоцитарним мікрооточенням майже неможливо виявити на фоні великої кількості гістіоцитів (Eberle F.C. et al., 2009).

Ретикулярний підтип варіанту з лімфоїдним виснаженням (або саркома Ходжкіна) (Вороб'єв А.І., Кременецкая А.М., 2007) характеризується наявністю у гістологічних зрізах великої кількості клітин Березовського-Рід-Штернберга. Часто спостерігаються шари атипичних діагностичних клітин (муміфікованих, «рорсоп», клітин-павучків тощо) з вогнищами некрозів (рис. 2В). Деякі випадки цього захворювання морфологічно складно відрізнити від Т- і В-крупноклітинних лімфом. Неходжкінські крупноклітинні лімфому мають велику кількість клітин схожих на клітини Березовського-Рід-

Штернберга, що експресують CD30 і негативні на CD15.

Згідно існуючим уявленням при змішано-клітинному варіанті та варіанті з виснаженням лімфоїдної тканини найбільш часто виявляються типові клітини Березовського-Рід-Штернберга. Відрізняються ці форми ступенем катаплазії цих клітин, що може бути підтвердженням розвитку або стадійності одного процесу. Таку ж стадійність відмічають у зміні в складі елементів мікрооточення при цих двох варіантах.

Однак, відсутні дані щодо причини трансформації пухлинної та реактивної тканини і як ці два компоненти взаємопов'язані: як мікрооточення впливає на ступінь катаплазії діагностичних клітин і навпаки, – який вплив має агресивність пухлинного компоненту на зміну реактивного мікрооточення.

Варіант лімфоїдного переважання класичної лімфому Ходжкіна

Цей варіант виділений нещодавно як форма класичної лімфому Ходжкіна і складає близько 5% випадків. Деякі дослідники вважають, що цей варіант є ранньою фазою розвитку інших варіантів класичної лімфому Ходжкіна (Вороб'єв А.І., Кременецкая А.М., 2007). Але ця форма тривалий час може мати незмінні клінічні прояви, а дослідження залучених у патологічний процес лімфовузлів протягом багатьох років дає постійну гістологічну картину. Варіант лімфоїдного переважання спостерігається переважно у літніх чоловіків. Більшість пацієнтів мають збільшення кількох груп лімфатичних вузлів, що відповідає I-II стадіям захворювання, залучення у патологічний процес межистіння спостерігається рідко, В-симптоми відсутні. Пухлинні клітини негативні на вірус Епштейна-Барр. Прогноз при цьому варіанті лімфому Ходжкіна завжди сприятливий.

Описані три гістологічні типи варіанту лімфоїдного переважання. При нодулярному типі, що зустрічається найчастіше і раніше мав назву фолікулярної хвороби Ходжкіна (Ashton-Key M. et al., 1995), характерною є регресія гермінативних центрів лімфоїдних фолікулів, з переважанням лімфоцитів маргінальної та мантийної зони. Пухлинні клітини розташовані на периферії таких фолікулів і оточені Т-лімфоцитами. Інші клітини мікрооточення, такі як еозинофіли, плазматичні клітини, можуть зустрічатися рідко. Пухлинні клітини мають звичайний імунотип, однак можуть мати морфологічні риси, що зустрічаються як при класичному варіанті, так і при нодулярній лімфомі Ходжкіна з переважанням В-лімфоцитів. Діагностичні клітини зазвичай мають менші ядра. Виразений поліморфізм при цьому варіанті нехарактерний.

Набагато рідше зустрічаються інтерфолікулярний та дифузний тип росту, при яких поодинокі пухлинні клітини дифузно розташовані серед малих лімфоцитів (рис. 2Г).

За результатами дослідження багатьох авторів цей варіант є найбільш дискусійним. Переважна кількість авторів виділяють його як самостійний варіант. На морфологічному рівні характерно значне переважання мікрооточення і малий відсоток пухлинних клітин. При цьому морфологічна і клінічна картина найчастіше незмінна протягом багатьох років без лікування. Однак пояснення такому перебігу даної форми в літературі відсутні.

Нодулярна лімфома Ходжкіна з переважанням В-лімфоцитів

Приблизно 5% всіх випадків лімфоми Ходжкіна - нодулярна лімфома Ходжкіна з переважанням В-лімфоцитів. Ця форма має специфічні клінічні прояви, епідеміологію, імунофенотип та генетичні особливості. Захворювання у три рази частіше зустрічається у чоловіків ніж у жінок у віці від 30 до 50 років. Серед клінічних проявів характерна периферійна лімфаденопатія без В-симптомів. Описані випадки із залученням у патологічний процес мезентеріальних та медіастинальних (дуже рідко) лімфовузлів. Асоціація з вірусом Епштейна-Барр зустрічається рідко. Прогноз завжди сприятливий навіть при відсутності лікування. Пізні рецидиви бувають рідко, але і в таких випадках прогноз також сприятливий (Eberle F.C. et al., 2009).

Гістологічно для нодулярної лімфоми Ходжкіна з лімфоїдним переважанням характерним є нодулярний тип росту з початком у лімфоїдних фолікулах, однак з часом процес може змінюватися на дифузний. Пухлинні клітини, що представлені лімфогістіоцитарними або «рорсоп» клітинами Березовського-Штернберга-Рід (рис. 1Г), розташовані у центральних зонах нодулярних структур. Вони, згідно класифікації пухлин гемопоетичної та лімфоїдної тканин Всесвітньої організації охорони здоров'я 2008 року, отримали назву LP-клітин (Swerdlow S.H. et al., 2008). Типові діагностичні клітини зустрічаються рідко або ж зовсім відсутні. Пухлинні клітини при цьому варіанті лімфоми Ходжкіна мають невеликі численні базofilні ядра. В деяких випадках нодулярної лімфоми Ходжкіна з лімфоїдним переважанням спостерігається так звана прогресивна трансформація гермінативних центрів, що є рідким фактом прогресії цієї форми захворювання. У близько 5% випадків нодулярна лімфома Ходжкіна з лімфоїдним переважанням може трансформуватися у дифузну В-крупноклітинну лімфому. У таких пацієнтів прогноз залишається сприятливим. Однак у випадках переходу захворювання у неходжкінську лімфому, що нагадує дифузну В-крупноклітинну з великою кількістю Т-лімфоцитів і гістіоцитів, описано ураження кісткового мозку і швидке розповсюдження процесу.

Імуногістохімія лімфоми Ходжкіна

Вважається, що жодна з пухлин лімфатичної

системи не має такої різноманітності морфологічних варіантів як лімфома Ходжкіна. Це зумовлене як первинною характеристикою, так і особливостями прогресії цього захворювання у поєднанні з запальними процесами та імунними порушеннями. Тому діагностика лімфоми Ходжкіна базується на виявленні пухлинних клітин з типовою морфологією та імунофенотипом, що розташовані серед специфічного мікрооточення. Набір імуногістохімічних маркерів для характеристики пухлинних клітин зазвичай включає в себе В-клітинні маркери, фактори транскрипції і EBV-асоційовані протеїни, антиген епітеліальних мембран, антигени гранулоцитів (Криволапов Ю.А., 2007). Для характеристики реактивного мікрооточення використовуються Т-клітинні маркери, загальні лейкоцитарні маркери.

Майже у всіх випадках класичної лімфоми Ходжкіна діагностичні клітини позитивні на CD30-глікопротеїн, що відноситься до родини рецепторів фактору некрозу пухлин (рис. 3А). Більшість (близько 85%) пухлинних клітин експресують CD15-антиген гранулоцитів, моноцитів, а також епітеліальних клітин, що приймають участь у фагоцитозі (рис. 3Б). Не зважаючи на загальноприйняті уявлення про В-клітинне походження діагностичних клітин, панлейкоцитарний мембранний антиген CD45 вони не експресують, а антигени CD20 та CD79α виявляються у меншості випадків (10-40%) захворювання, що може бути пов'язано з порушенням лінійного диференціювання діагностичних клітин (Schwering I. et al., 2003). В деяких випадках класичної лімфоми Ходжкіна на поверхні діагностичних клітин виявляються Т-клітинні антигени (CD2, CD3, CD4) (Tzankov A. et al., 2005).

Дослідження щодо можливого зв'язку експресії маркерів з прогнозом, мають суперечливі результати. Відсутність експресії діагностичними клітинами CD15 і водночас наявність CD20 є несприятливою ознакою для прогнозу перебігу лімфоми Ходжкіна (Wasielewski R. et al., 1997). В інших дослідженнях наявність CD20+ діагностичних клітин розцінено як позитивний прогностичний фактор для оцінки загальної виживаності пацієнтів (Tzankov A. et al., 2003).

Імунофенотип діагностичних клітин при нодулярній лімфомі Ходжкіна з переважанням В-лімфоцитів має значні відмінності. Пухлинні LP-клітини не експресують CD15, експресія CD30 спостерігається дуже рідко, але майже у всіх випадках вони позитивні на CD20, CD79α та CD45. В сучасній літературі також описана експресія В-клітинних факторів транскрипції (BOB 1, OCT 2, PU.1, PAX5) у всіх випадках нодулярної лімфоми Ходжкіна з переважанням В-лімфоцитів, що теж відрізняє її від класичної лімфоми Ходжкіна (табл. 1).

Таблиця 1
Імунофенотип діагностичних клітин при лімфомі
Ходжкіна
(за Eberle F.C. et al., 2009)

Маркери	Нодулярна лім- фома Ходжкіна з переважанням В- лімфоцитів (LP-клітини)	Класична лімфома Ходжкіна (HRS- клітини)
Нелінійні антигени:		
CD45	+	–
CD30	–	+
CD15	–	+/-
В-клітинні антигени:		
CD20	+	-/+
CD79α	+	-/+
В-клітинні фактори тра- нскрипції:		
BOB.1	+	-/+
OCT 2	+	-/+
PU.1	+	–
PAX5	+	+

Примітка: (+) - позитивна реакція у всіх випадках; (+/-) - позитивна реакція у більшості випадків; (-/+) - позитивна реакція у меншості випадків; (-) - негативна реакція у всіх випадках.

Імунофенотип клітин реактивного мікрооточення при нодулярній лімфомі Ходжкіна з переважанням В-лімфоцитів і класичній лімфомі Ходжкіна також відрізняється. LP-клітини оточені CD20-позитивними В-лімфоцитами та

CD57-позитивними інтрафолікулярними Т-клітинами. Діагностичні клітини при класичній лімфомі Ходжкіна звичайно виявляються серед Т-клітин, що експресують CD4, рідше CD8, CD57-позитивні клітини не виявляються.

Імуногістохімічні особливості як пухлинної так і реактивної тканини при різних варіантах лімфоми Ходжкіна освітлені недостатньо. Однак, на підставі вищезазначеного, зміни імунофенотипу пухлинних клітин та реактивного компонента можуть бути тісно пов'язані з клініко-морфологічними проявами (варіантами) захворювання.

Таким чином, незважаючи на те, що лімфома Ходжкіна досить повно освітлена клінічно і морфологічно, на підставі чого описані її форми, залишаються невирішеними низка питань щодо:

- диференційно-діагностичних критеріїв імунофенотипу пухлинної та реактивної тканини при різних варіантах хвороби;

- патоморфологічних особливостей різних клініко-морфологічних форм лімфоми Ходжкіна в залежності від ступеня зрілості діагностичних клітин;

- з'ясування особливостей імунофенотипу діагностичних клітин лімфоми Ходжкіна від мікрооточення;

- ступеня стабільності клітин пухлини та мікрооточення (співвідношення між процесами апоптозу та проліферації) при різних формах хвороби.

Вирішення цих питань можуть мати значення для уточнення морфогенезу захворювання, прогнозу різних його форм і застосування методів патогенетичної корекції при лікуванні.

Літературні джерела

Ковригина А. М. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы / А. М. Ковригина, Н. А. Пробатова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2007. – 216 с.

Криволапов Ю. А. Морфологическая диагностика лимфом / Ю. А. Криволапов, Е. Е. Леенман. – СПб. : КОСТА, 2006. — 208 с.

Криволапов Ю. А. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика лимфомы Ходжкина / Ю. А. Криволапов // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 57-64.

Опухоли лимфатической системы: атлас / [под ред. А. И. Воробьева, А. М. Кременецкой]. – М. : Ньюдиамед, 2007. – 297 с.

Analysis of BCL-6 mutations in classic Hodgkin disease of the B- and T-cell type / V. Seitz, M. Hummel, I. Anagnostopoulos [et al.] // Blood. – 2001. – Vol. 97. – № 8. – P. 2401–2405.

Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of

the immunophenotype / R. Von Wasielewski, M. Mengel, R. Fischer [et al.] // Am. J. Pathol. – 1997. – Vol. 151. – P. 1123–1130.

Diagnosis and grading of nodular sclerosing Hodgkin's disease: a study of 2190 patients / K. A. MacLennan, M. H. Bennett, H. B. Vaughan [et al.] // Int. Rev. Exp. Pathol. – 1992. – Vol. 33. – P. 27-51.

Disappearance of the Epstein-Barr virus in a relapse of Hodgkin's disease / H. J. Delecluse, T. Marafioti, M. Hummel [et al.] // J. Pathol. – 1997. – Vol. 182. – P. 475–479.

Eberle Franziska C. Histopathology of Hodgkin's Lymphoma / Franziska C. Eberle, Haresh Mani, Elaine S. Jaffe // Can. J. – 2009. – Vol. 15, № 2. – P. 129–137.

Follicular Hodgkin's disease / M. Ashton-Key, P. A. Thorpe, J. P. Allen [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 1995. – Vol. 19. – P. 1294–1299.

Formation of multinucleated cells in a

Hodgkin's-disease-derived cell line / H. G. Drexler, S.M. Gignac, A.V. Hoffbrand, J. Minowada // *Int. J. Cancer*. – 1989. – Vol. 43. – P. 1083–1090.

Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen / T. Hodgkin // *Med. Chir. Trans.* – 1832. – Vol. 17. – P. 68–114.

Hodgkin's and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription / T. Marafioti, M. Hummel, H. D. Foss [et al.] // *Blood*. – 2000. – Vol. 95. – P. 1443–1450.

Hodgkin's disease: Hodgkin's and Reed Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development / R. Kuppers, K. Rajewsky, M. Zhao [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1994. – Vol. 91. – P. 1092–1096.

Interleukin-13 and interleukin-13 receptor in Hodgkin's disease: possible autocrine mechanism and involvement in fibrosis / K. Ohshima, M. Akaiwa, R. Umeshita [et al.] // *Histopathology*. – 2001. – Vol. 38. – P. 368–375.

Is classical Hodgkin's disease indeed a single entity? / A. Levy, Y. Armon, J. Gopas [et al.] // *Leuk. Lymphoma*. – 2002. – Vol. 43. – P. 1813–1818.

Loss of the B-lineage-specific gene expression program in Hodgkin's and Reed-Sternberg cells of Hodgkin's lymphoma / I. Schwering, A. Brauninger, U. Klein [et al.] // *Blood*. – 2003. – Vol. 101. – P. 1505–1512.

Molecular diagnosis of primary mediastinal B-cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin's lymphoma / A. Rosenwald, G. Wright, K. Leroy [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2003. – Vol. 198. – P. 851–862.

Prognostic significance of CD20 expression in classical Hodgkin's lymphoma: a clinicopathological study of 119 cases / A. Tzankov, J. Krugmann, F. Fend [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9. – P. 1381–1386.

Rare expression of T-cell markers in classical Hodgkin's lymphoma / A. Tzankov, C. Bourgau, A. Kaiser [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2005. – Vol. 18. – P. 1542–1549.

WHO classification of tumors: pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues / E. S. Jaffe, N. L. Harris, H. Stein, J. W. Vardiman. – Lyon: IARC press, 2001. – 381 p.

WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues / S. H. Swerdlow, E. Campo, N. L. Harris [et al.]. – Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008. – 439 p.

Гуртовой В.А., Шпонька И.С., Бельский И.В., Гриценко П.А. Морфология лимфомы Ходжкина: современные представления и нерешенные вопросы.

Лимфома Ходжкина – одна из наиболее распространенных патологий лимфоидной ткани. За полтора столетия с момента описания заболевания Т.Ходжкиным в 1832 г. накоплен богатый опыт клинко-морфологических сопоставлений различных проявлений болезни, который освещен в большом количестве научных работ. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2008 года, выделены формы и соответствующие варианты лимфомы Ходжкина, где учитываются особенности клинических проявлений, морфологической картины опухолевой ткани и иммунофенотипа диагностических клеток, что обуславливает определенный вид терапии. Однако, если клинические проявления лимфомы Ходжкина описаны достаточно полно, морфо-функциональные особенности как опухолевой, так и реактивной ткани при разных ее вариантах изучены недостаточно. Предметом обсуждения до настоящего времени остается само происхождение диагностических клеток. Мало внимания уделяется оценке взаимосвязи морфологии, иммунофенотипа, степени зрелости и стабильности между клетками опухоли и реактивного микроокружения.

Решение указанных вопросов может иметь значение для уточнения морфогенеза заболевания, прогноза разных его форм и применения методов патогенетической коррекции при лечении.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, клетки Березовского-Рид-Штернберга, клетки Ходжкина.