

ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ И САРКОМА ХОДЖКИНА

Лимфогранулематоз или болезнь Ходжкина – опухоль лимфатической системы, определяющим морфологическим субстратом которой являются гигантские многоядерные клетки Березовского-Штернберга, одноклеточные клетки Ходжкина, обычно располагающиеся в своеобразном клеточном скоплении – «гранулема», образованной смесью опухолевых и неопухолевых – реактивных клеток: лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, плазмочитов, иногда окруженных волокнами коллагена.

Впервые болезнь описана в 1832 году Томасом Ходжкиным – 7 пациентов с генерализованной лимфаденопатией, спленомегалией, лихорадкой и кахексией. Болезнь не была связана с инфекцией, метастазами других опухолей, но приводила к смерти. В 1865 году S. Wilks было предложено название «болезнь Ходжкина», позднее болезнь называлась также лимфогранулематоз. В 1890 г. С.Я. Березовский, в 1898 г. С. Sterenberg, в 1902 г. D. Reed описали крупные многоядерные клетки и высказали предположение, что эти клетки являются субстратом болезни.

Биологические и клинические исследования последних 20 лет показали, что лимфогранулематоз (ЛГМ) состоит из двух самостоятельных форм: классическая форма и нодулярная лимфома Ходжкина с преобладанием В-лимфоцитов (парагранулема). Эти формы различаются по морфологии, клиническим особенностям и терапии. Поэтому их следует считать различными заболеваниями.

Классическая форма лимфогранулематоза

Эпидемиология

У тюркских народов, африканцев лимфогранулематоз встречается реже, чем у европейских народов. Мужчины болеют вдвое чаще женщин. Характер наследования не ясен, но отдельные случаи у потомков больных наблюдаются.

Заболевание встречается во всех возрастах, однако – существенно чаще в интервале 15–30 лет и с небольшим учащением – после 50 лет [1, 2].

Патогенез

Клеточное происхождение и клональная природа клеток Березовского-Штернберга и Ходжкина оставалась неясной до середины 90-х годов XX века. Еще два-три десятилетия назад не было убедительного ответа на вопрос, является ли ЛГМ опухолью или инфекцией. Основным

препятствием на пути успешных экспериментальных исследований служило малое количество опухолевых клеток в пораженной лимфогранулематозом ткани.

Иммунофенотипический анализ с использованием моноклональных антител уже с начала 80-х годов позволял предполагать лимфатическую природу клеток Березовского-Штернберга и Ходжкина. Однако экспрессия В-клеточных и/или Т-клеточных антигенов, а также дополнительная экспрессия специфических маркеров различных других клеточных линий (дендритических, моноцитарно-макрофагальных) приводили к получению неоднородных результатов исследований.

В последние годы показано преимущественно – более 90% – В-клеточное происхождение клеток Березовского-Штернберга – из клеток зародышевого центра, обладающих устойчивостью к апоптозу. Не исключено, что очень небольшая часть клеток Березовского-Штернберга имеет Т-клеточную природу, поскольку в них обнаруживается клональная перестройка Т-клеточного рецептора (Seitz с соавт.).

Характерная для лимфогранулематоза гистологическая картина (наличие в пораженной ткани эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов, плазматических клеток, участков фиброза и некроза) обусловлена активной секреторной деятельностью клеток Березовского-Штернберга и реактивных клеток.

Свойственный нодулярному склерозу фиброз обусловлен секрецией при нем клетками Березовского-Штернберга и Ходжкина фактора роста фибробластов, обеспечивающего коллагенообразование.

Среди реактивных клеток преобладают активированные CD4+ лимфоциты (Т-хелперы/индукторы), представляющие собой поликлональную популяцию. Наблюдается селективное подавление NK-клеток (натуральные киллеры) и CD8+ (супрессоры/цитотоксические клетки), составляющих всего около 25% от общего числа лимфоцитов. Миграция Т-клеток в опухолевый очаг приводит к снижению в крови общего пула Т-лимфоцитов, субпопуляции хелперы/индукторы и иммунорегуляторного индекса, что объясняет характерный для ЛГМ иммунодефицит.

Клиническая картина определяется расположением опухоли, распространенностью процесса, наличием симптомов интоксикации. Поражаются периферические, чаще всего шейные лимфоузлы справа или слева. Затем опухоль

захватывает лимфоузлы прилежащих областей: надключичные, подключичные, подмышечные, средостенные. Позже – забрюшинные, селезенку, паховые. В дальнейшем поражаются различные экстранодальные органы и ткани: легкие, печень, костный мозг, кожа, мозговые оболочки и другие органы. Описанная последовательность – не обязательна, и первым признаком может быть поражение любого органа.

Симптомы интоксикации могут отсутствовать на протяжении многих месяцев, даже на фоне значительного увеличения лимфоузлов. В других случаях отмечается общая слабость, повышенная утомляемость, потливость – от легкой до профузных ночных потов, мучительный кожный зуд, лихорадка – от субфебрильной до фебрильной неправильного типа, изредка – волнообразная, снижение веса – до кахексии. Если болезнь протекает с интоксикацией, то ею характеризуется и рецидив [1, 2].

В анализе крови: ускорение РОЭ, некоторая лимфопения. Обычно повышается уровень лактатдегидрогеназы.

У молодых женщин чаще первично поражаются лимфоузлы средостения. При этом имеет место, как правило, гистологический вариант нодулярного склероза. При медиастинальном расположении опухоли может быть одышка, кашель, иногда – нарушения сердечного ритма, синдром сдавления верхней полой вены. Первичное поражение внутрибрюшных и забрюшинных лимфоузлов проявляется диспептическими явлениями, дискомфортом или болями в животе, спине, пояснице. Следует подчеркнуть, что все клинические признаки лимфогранулематоза могут иметь место и при лимфосаркомах.

Лимфогранулематоз характеризуется глубоким угнетением Т-клеточного иммунитета. По тяжести он сопоставим с таковым при трансплантации костного мозга. В частности, при лимфогранулематозе зафиксированы случаи болезни «трансплантат против хозяина» при переливании больным необлученных компонентов крови. Одно из частых осложнений – опоясывающий лишай.

При рецидиве опухоли после эффективного лечения появляются увеличенные лимфоузлы или иные опухолевые образования. Однако рецидив должен быть обязательно морфологически подтвержден с помощью биопсии. При лимфогранулематозе не столь уж редки вторичные опухоли, в частности, рак, хронический лимфолейкоз, лимфосаркомы. Косвенным признаком рецидива может служить появление немотивированной лихорадки, увеличение РОЭ, показа-

телей ЛДГ, возврат признаков интоксикации, имевшихся до ремиссии. При рецидиве опухоли нередко лимфоузлы становятся очень плотными, прорастают в окружающие ткани (становятся «вколоченными»), в плевру, легкие [2].

Диагностика основывается на гистологической картине биопсированной опухолевой ткани. Ни одна опухоль лимфатической системы не отмечена таким разнообразием морфологических вариантов, обусловленных как первичной характеристикой, так и особенностями прогрессии, сочетанием с воспалительными процессами, как лимфогранулематоз. Когда-то Ипполит Васильевич Давыдовский говорил, что самые частые ошибки патогистолога приходятся на биопсии лимфоузлов, а среди них – на лимфогранулематоз. Диагноз может опираться только на анализ полноценной биопсии, но ни в коем случае – на ее пункционный вариант. В сомнительных случаях диагноз может считаться достоверным, если он подтвержден двумя-тремя независимыми морфологами. Во всех случаях обязательными являются приготовление и анализ отпечатка биопсированной ткани.

Из многочисленных детализаций стадирования лимфогранулематоза для выбора программы лечения решающее значение имеют следующие положения:

I стадия – поражение одного или одной группы лимфоузлов;

II стадия – поражение нескольких групп лимфоузлов по одну сторону диафрагмы;

III стадия – поражение лимфоузлов, селезенки по обе стороны диафрагмы;

IV стадия – вовлечение экстранодальных зон.

Отягощающими моментами являются наличие опухолевой зоны более 10 см в диаметре («Bulky disease»), признаки интоксикации, высокий уровень ЛДГ.

Признаки интоксикации обозначаются как «В», а отсутствие интоксикации – «А».

Морфология

Лимфогранулематоз характеризуется нарушением структуры лимфоузла или иной пораженной ткани. Впрочем, изредка можно найти единичные мелкие фолликулы на периферии пораженного лимфоузла.

Начальный этап опухолевого роста проявляется образованием неправильной формы гранулем, состоящих в основном из Т-лимфоцитов – этот морфологический вариант называется **лимфоцитарное преобладание**. Обязательно должны быть выявлены клетки Березовского-Штернберга, которые окружены смесью различных реактивных клеток: гранулоцитов, эозино-

филов, плазматических клеток, гистиоцитов. Преимущественно в центральной части гранулем – но далеко не во всех (иногда – в единичных из сотен полей зрения!) располагаются двух- и трехядерные клетки со структурным хроматином и крупными ядрышками, часто – эозинофильными. Эти ядрышки имеют размеры, сопоставимые с ядром малого лимфоцита. Наряду с клетками Березовского-Штернберга в гранулемах обычно можно найти и клетки Ходжкина. Они имеют крупное ядро – с размерами в 2–3 ядра малого лимфоцита, имеющими нуклеолу, аналогичную таковой у клеток Березовского-Штернберга (рис. 259, 260) [2].

В отпечатке клетки Березовского-Штернберга (как правило двуядерные) и Ходжкина имеют гигантские ядра с бластной структурой хроматина и большими – сопоставимыми по размерам с ядром малого лимфоцита – нуклеолами. В одном ядре обычно – одна нуклеола. Ее ок-

раска чаще эозинофильная, но может быть и базофильной (см. рис. 31, рис. 261).

Другим вариантом классической формы лимфогранулематоза является **смешанно-клеточный** (рис. 262). Гистологически при этом варианте опухоли структура лимфоузла, как правило, полностью нарушена. Обычно имеется той или иной степени выраженности интерстициальный фиброз, который не образует разделительных тяжей как при нодулярном склерозе. Клетки Березовского-Штернберга и клетки Ходжкина выявляются в окружении смеси клеток: лимфоцитов, эозинофилов, плазмоцитов, гистиоцитов. Какой-то вид клеток может преобладать. И.А. Кассирский говорил об этом варианте: «Все клетки пришли в гости». Некоторые авторы считают, что преобладание эозинофилов является признаком худшего прогноза (V. Dhiel, 2000). Вместе с тем при смешанноклеточном варианте увеличено число и одноядерных

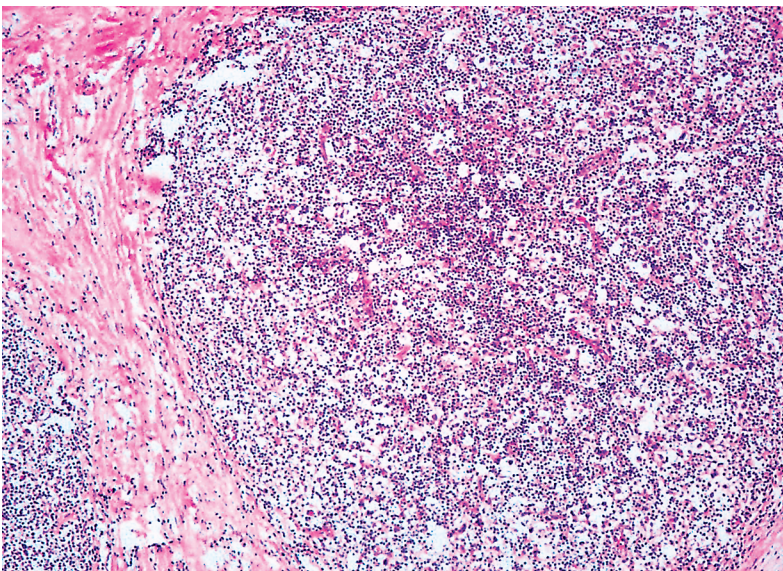
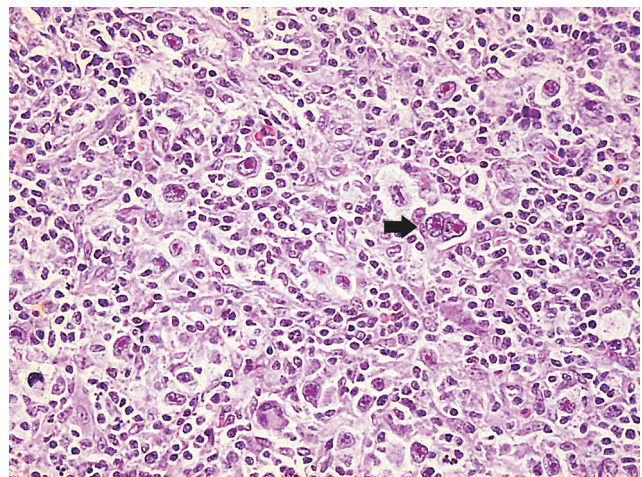


Рис. 259. Лимфогранулематоз, вариант нодулярного склероза. Гистологический срез лимфоузла (мал. ув.).

Видна большая гранулема, ограниченная полосой фиброзной ткани, что характерно для варианта лимфогранулематоза с нодулярным склерозом.

Рис. 260. Лимфогранулематоз, вариант нодулярного склероза. Тот же препарат (мал. ув.). Среди мелких, с плотными ядрами лимфоидных элементов рассеяны клетки Ходжкина и Березовского-Штернберга (указана стрелкой).



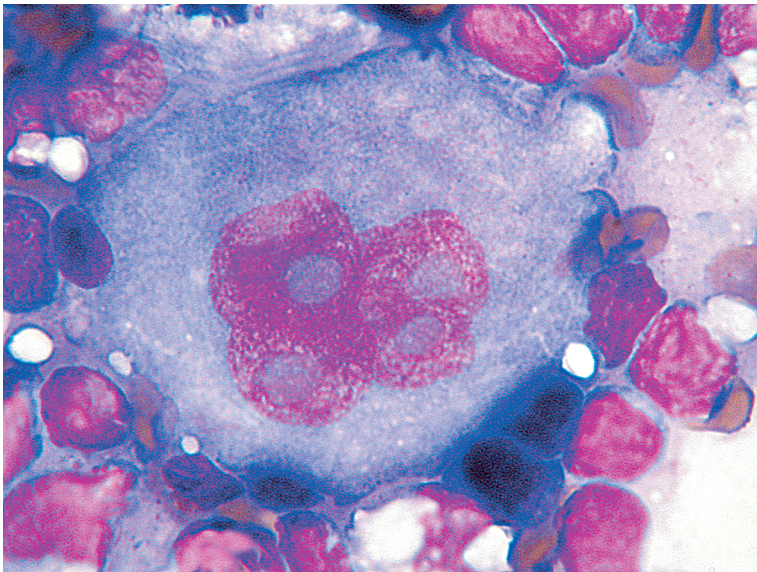


Рис. 261. Гигантская многоядерная клетка Березовского-Штернберга в отпечатке лимфоузла (имм.).

Рис. 262. Клетка Ходжкина в отпечатке лимфоузла (имм.).

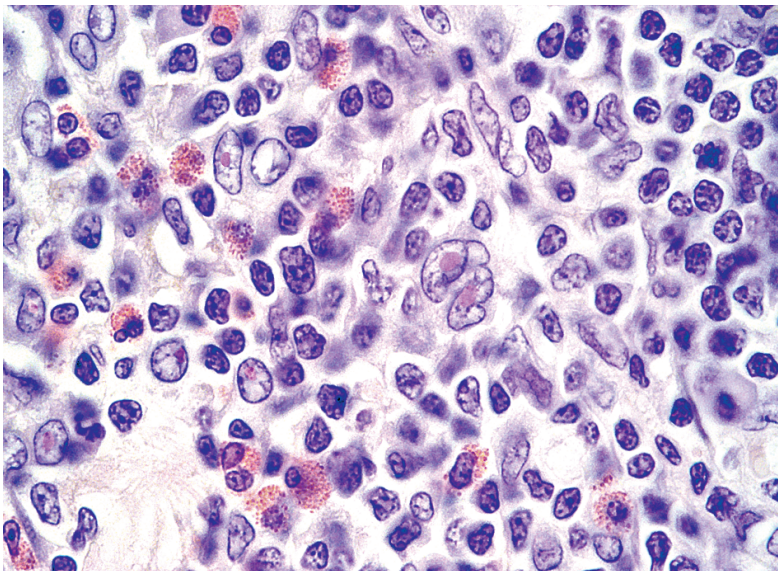
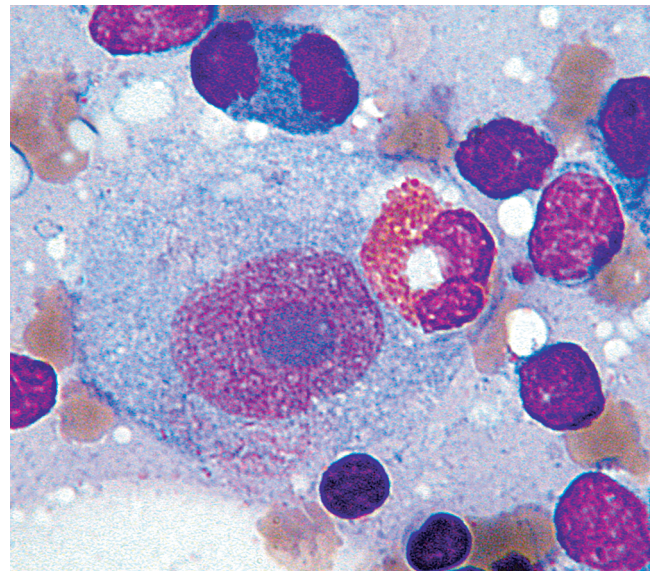


Рис. 263. Лимфогранулематоз, смешанноклеточный вариант. Гистологический срез лимфоузла (б. ув.). Двухъядерная клетка в центре – клетка Березовского-Штернберга (указана стрелкой). Видны также разнообразные крупные элементы со светлыми ядрами. Реактивный клеточный инфильтрат представлен малыми лимфоцитами и эозинофилами.

небольших разновеликих клеток со структурным ядром, светлой цитоплазмой. Их число по мере прогрессирования болезни будет нарастать, равно как и степень полиморфизма. Вероятнее всего, это опухолевые клетки, которые по мере прогрессии в дальнейшем будут составлять большинство клеточных элементов гранулемы.

Обилие описанных атипичных клеток при почти полном исчезновении в гранулемах лимфоцитов составляет морфологический субстрат стадии **лимфоцитарного истощения** («ретикулярно-клеточного преобладания»).

Иногда на фоне описанной гранулемы встречаются не типичные клетки Березовского-Штернберга, а многоядерные клетки без больших нуклеол. Именно такие клетки зарисованы С.Я. Березовским. В этих случаях – с отсутствием специфических для лимфогранулематоза гиган-

тских клеток с крупными нуклеолами – важную роль в диагностике играют клетки Ходжкина. Сами по себе клетки Ходжкина не являются диагностическими, так как встречаются и при других лимфатических опухолях, но при наличии гранул, атипичных многоядерных и уродливых одноядерных клеток, при Т-лимфоцитарном окружении они могут являться весомым аргументом в пользу предположения о лимфогранулематозе [2].

CD30- и CD15-позитивность (или позитивность по одному из этих маркеров) (рис. 264, 265) гигантских клеток является важным дополнительным признаком лимфогранулематоза. Однако только присутствие гигантских многоядерных клеток, располагающихся диффузно или небольшими скоплениями, без гранул, без типичных клеток Березовского-Штернберга

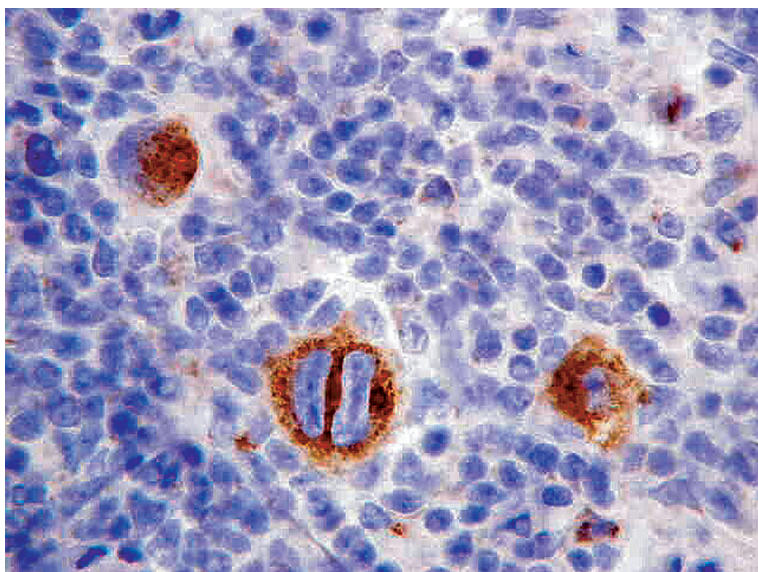
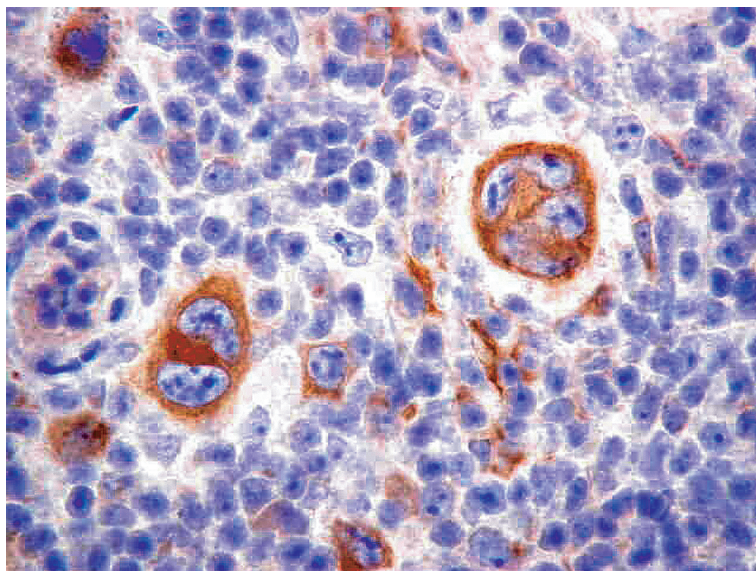


Рис. 264. Лимфогранулематоз. Иммуногистохимический препарат лимфоузла, пероксидазный метод (б. ув.). Положительная иммуногистохимическая реакция клеток Березовского-Штернберга и Ходжкина на CD15.

Рис. 265. Лимфогранулематоз. Иммуногистохимический препарат, пероксидазный метод (б. ув.). Положительная иммуногистохимическая реакция клеток Березовского-Штернберга и Ходжкина на CD30



или клеток Ходжкина, не может приниматься в качестве признака лимфогранулематоза. Кроме того, надо иметь в виду, что в начале процесса, а также в финальных этапах опухолевой прогрессии CD15 и CD30 позитивность не являются абсолютно постоянным признаком.

Гранулемы могут быть окружены соединительно-тканым валом. Тогда говорят о **нодулярном склерозе** как об особом гистологическом варианте лимфогранулематоза (см. рис. 260). При этом внутреннее клеточное «содержимое» гранулемы, окруженное соединительно-тканым валом, может быть представлено и лимфоцитарным преобладанием, и смешанно-клеточным составом, и лимфоцитарным истощением.

Лимфогранулематоз является опухолью, которой свойственна изменчивость как в клини-

ческом течении, так и в ее морфологии, отражающая этапы опухолевой прогрессии. На фоне разрастаний гранул в них могут встречаться гигантские совершенно неправильной формы клетки со структурным хроматином и мелкими нуклеолами; гигантские клетки окружены мелкими клетками с такой же структурой хроматина ядер; число лимфоцитов очень мало. В этих случаях речь идет о гистологическом варианте лимфогранулематоза – **лимфоцитарном истощении**.

Если в биопсированном материале имеет место обилие атипических клеток разных размеров, при ранее доказанном лимфогранулематозе, то можно говорить о **саркоме Ходжкина** (рис. 266–295), которая является одной из конечных стадий опухолевой прогрессии лимфогранулематоза. Однако, если в прошлом ти-

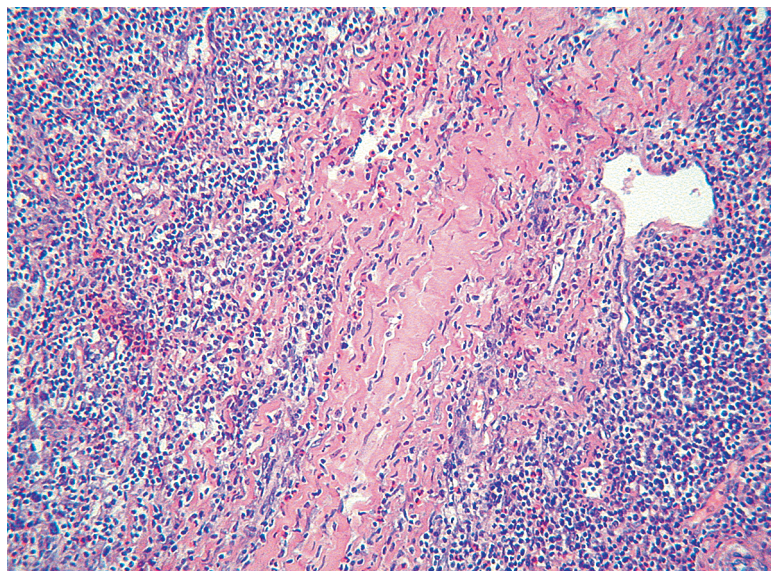


Рис. 266. Саркома Ходжкина. Гистологический срез лимфоузла (мал. ув.).
Рисунок узла полностью стерт. В центре проходит неправильной формы полоса склероза.

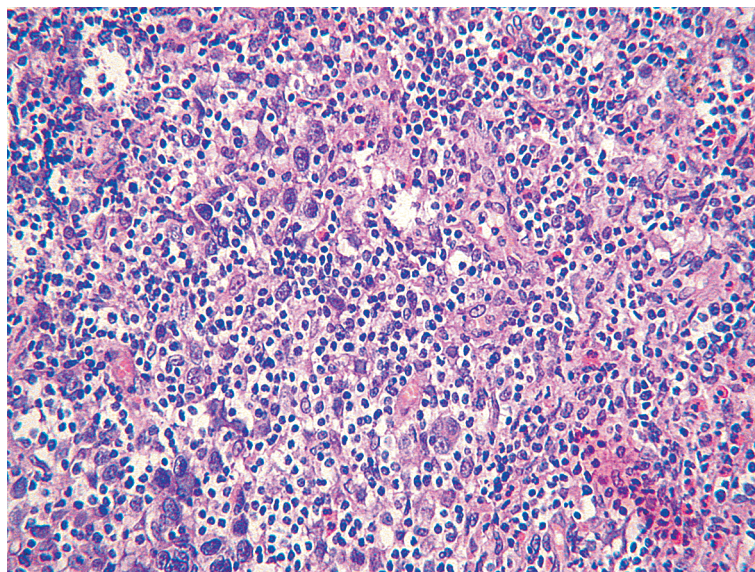


Рис. 267. Саркома Ходжкина. Тот же препарат (б. ув.).
Видны скопления крупных и гигантских клеток.

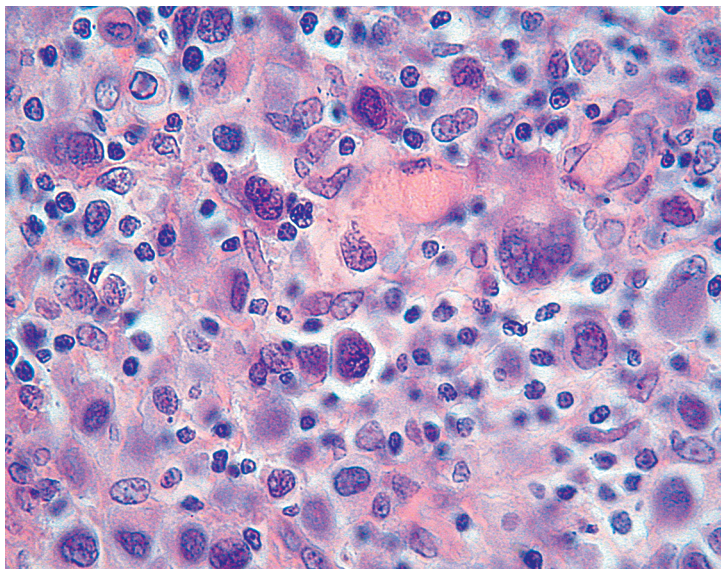


Рис. 268. Саркома Ходжкина. Тот же препарат (б. ув.).

Много гигантских (как одно-, так и многоядерных) клеток со светлыми ядрами. Имеются также клетки с черным мумифицированным ядром, размеры которых сопоставимы с размерами клеток Березовского-Штернберга

Рис. 269. Саркома Ходжкина. Тот же препарат (б. ув.).
Большое количество атипичных одно- и многоядерных клеток.

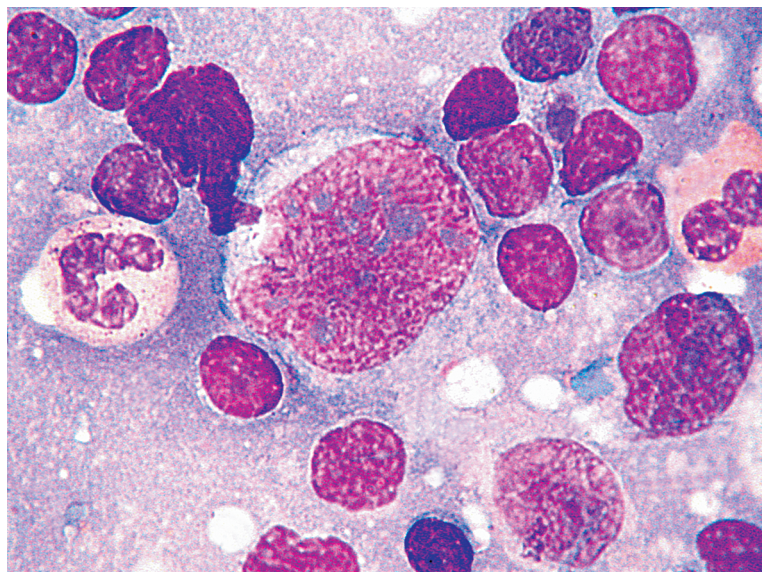
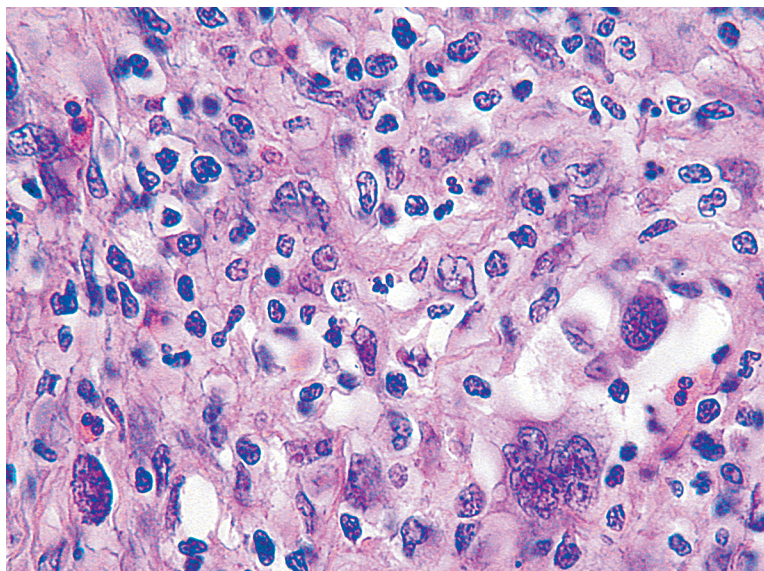


Рис. 270. Саркома Ходжкина. Отпечаток лимфоузла (имм.).

Грубо атипичные крупные и гигантские лимфосаркомные клетки с волокнистым хроматином и многочисленными базофильными ядрышками сложной формы.

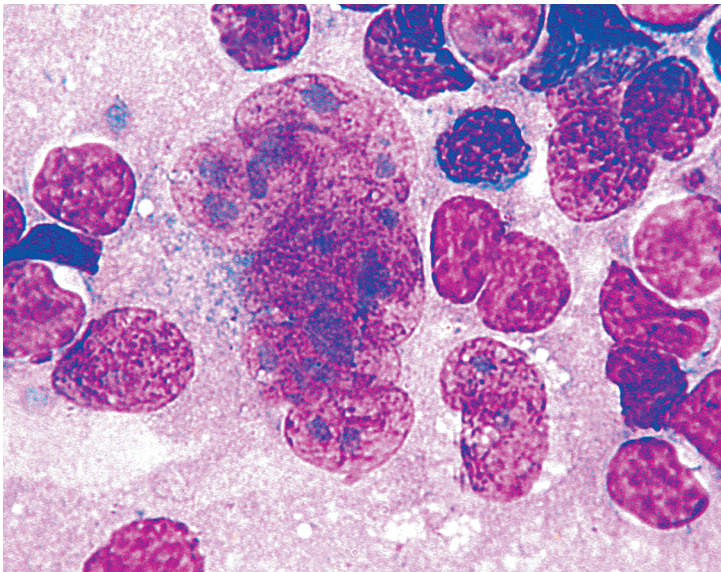


Рис. 271. Саркома Ходжкина. Тот же препарат (имм.).
В центре – гигантская многоядерная клетка со множеством резко атипичных ядрышек.

Рис. 272. Саркома Ходжкина. Гистологический замороженный срез лимфоузла (мал. ув.). Видны диффузные разрастания крупных и гигантских атипичных лимфоидных клеток.

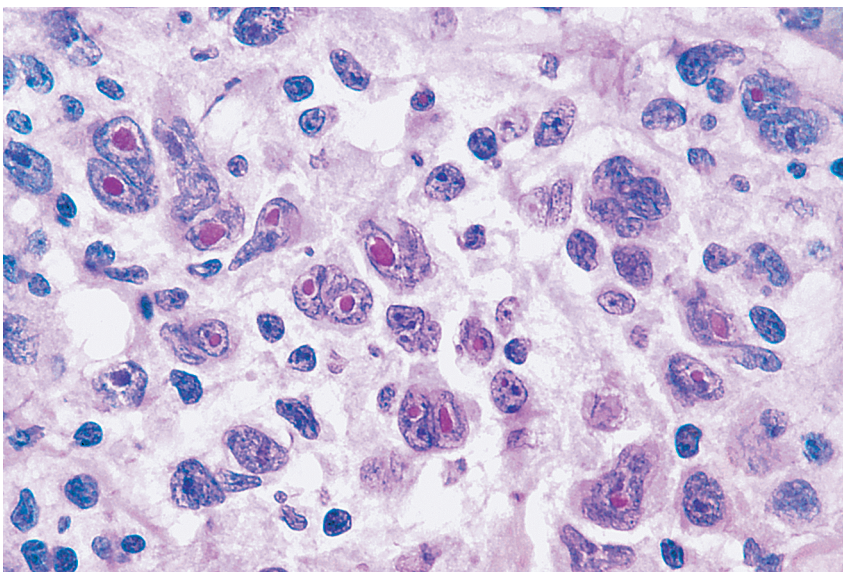
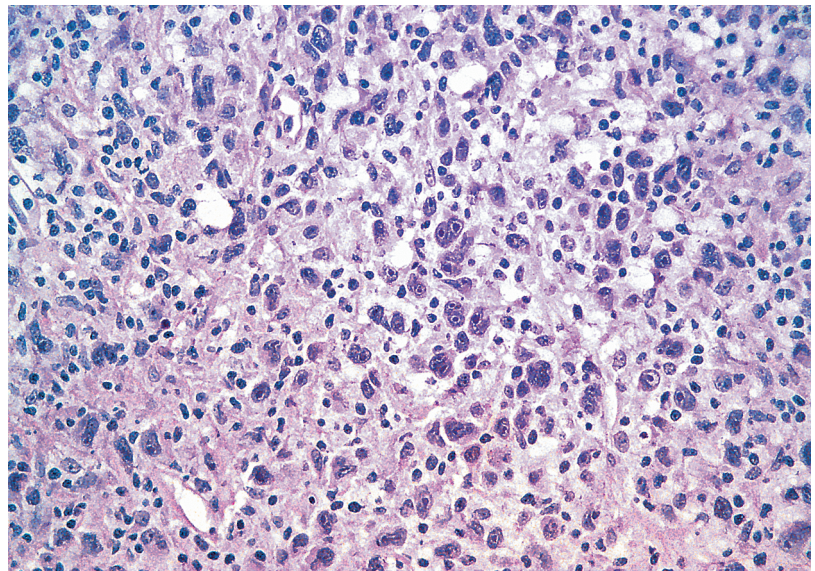


Рис. 273. Саркома Ходжкина. Тот же препарат (б. ув.). Наряду с клетками Березовского-Штернберга и Ходжкина видны крупные и гигантские атипичные клетки с мелкими ядрышками неправильной формы.

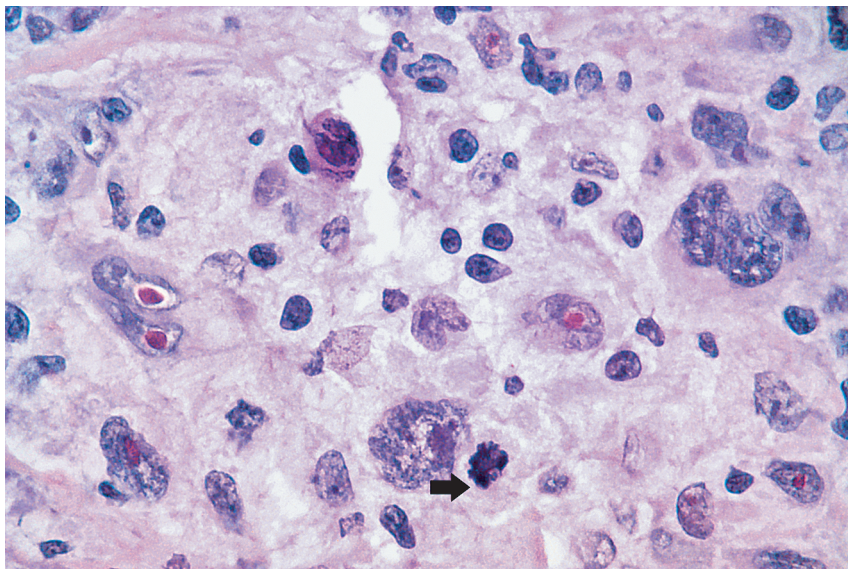


Рис. 274. Саркома Ходжкина. Тот же препарат (б. ув.). Аналогичная картина в другом поле зрения. В одной из крупных клеток виден митоз (отмечен стрелкой).

Рис. 275. Саркома Ходжкина. Отпечаток лимфоузла (имм.). Скопление гигантских многоядерных лимфосаркомных клеток с волокнистым хроматином и множественными базофильными ядрышками.

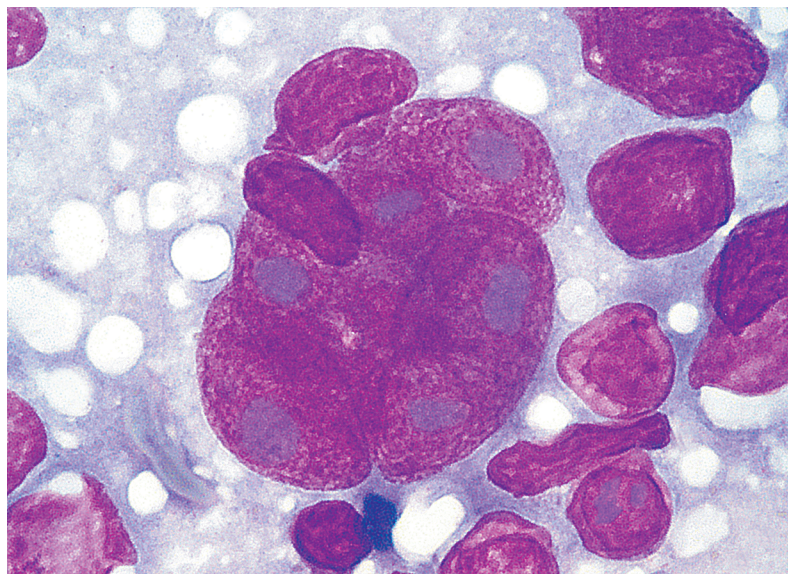
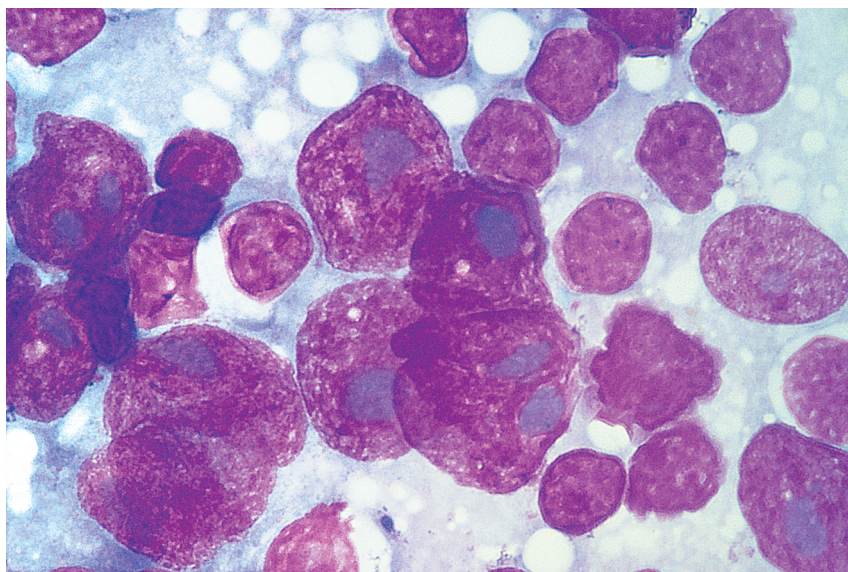


Рис. 276. Саркома Ходжкина. Отпечаток лимфоузла (имм.). В другом поле зрения – гигантская многоядерная лимфосаркомная клетка с бластным хроматином и многочисленными разнокалиберными ядрышками.

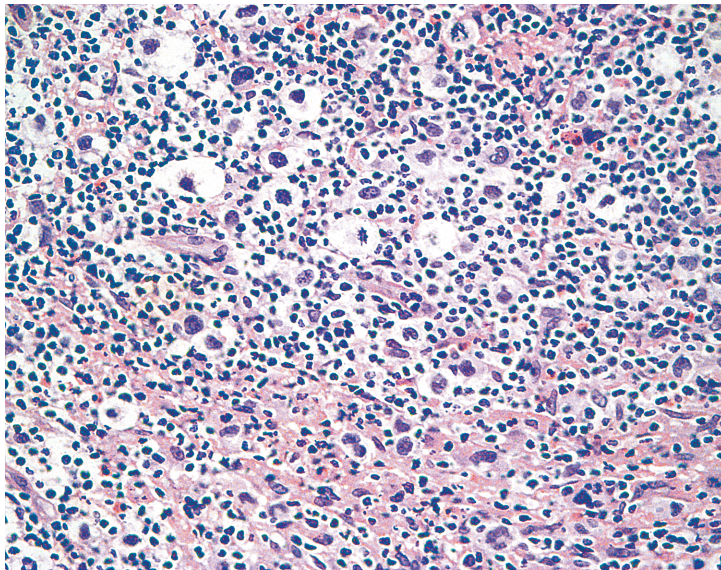


Рис. 277. Саркома Ходжкина, лакунарно-клеточный вариант. Гистологический срез лимфоузла (мал. ув.). Рисунок лимфоузла полностью стерт, видно множество клеток с небольшим ядром и ободком пустого пространства на месте объемной цитоплазмы, которая сморщилась в процессе приготовления гистологического препарата.

Рис. 278. Саркома Ходжкина, лакунарно-клеточный вариант. Тот же препарат (мал. ву.). Видно большое количество лакунарных клеток.

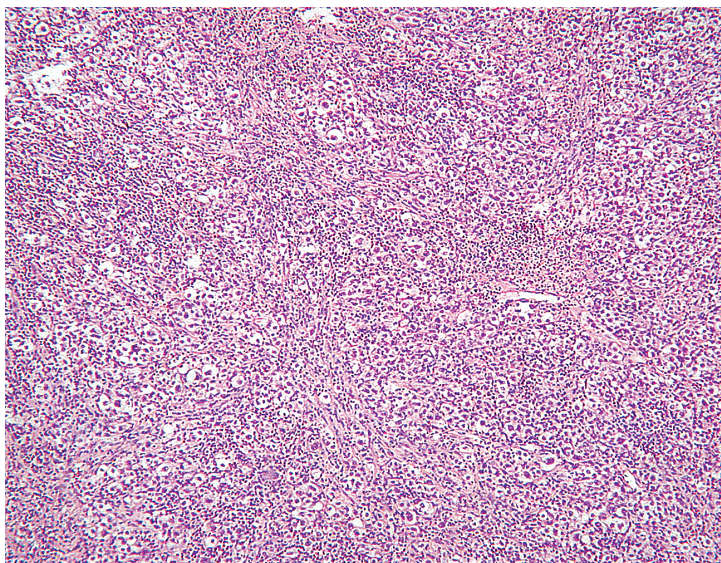
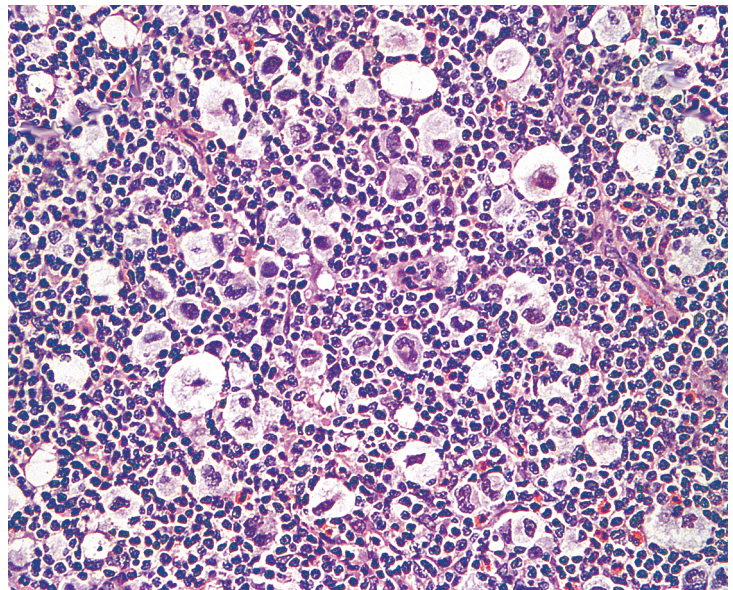


Рис. 279. Саркома Ходжкина, лакунарно-клеточный вариант. Гистологический срез лимфоузла (мал. ув.). Рисунок лимфоузла стерт. Множество лакунарных клеток.

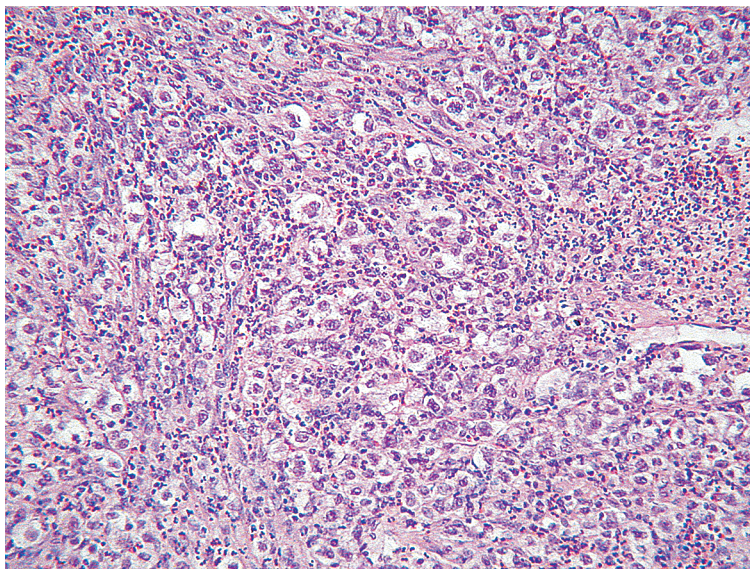


Рис. 280. Саркома Ходжкина, лакунарно-клеточный вариант. Тот же препарат (мал. ув.). Обилие лакунарных клеток с широкой светлой цитоплазмой.

Рис. 281. Саркома Ходжкина, лакунарно-клеточный вариант. Тот же препарат (б. ув.).

Среди лимфоцитов встречаются клетки, напоминающие клетки Березовского-Штернберга и клетки Ходжкина, но имеющие уродливой формы мелкие ядрышки. В центре – митоз (указан стрелкой). Обилие нейтрофилов и эозинофилов.

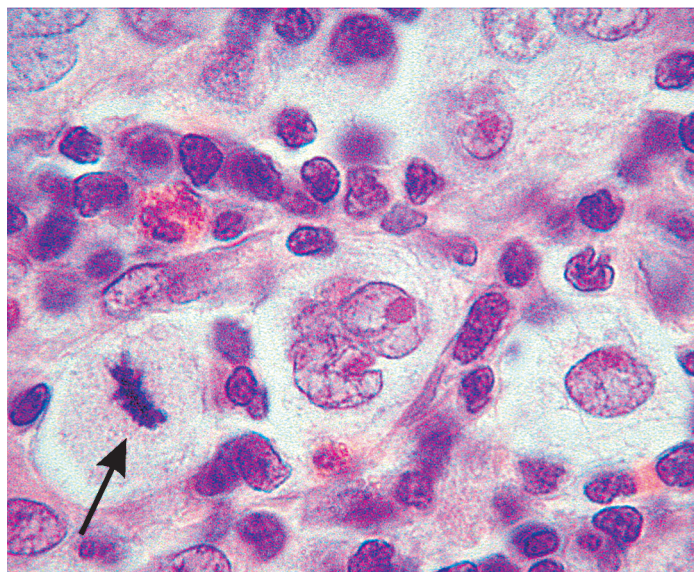
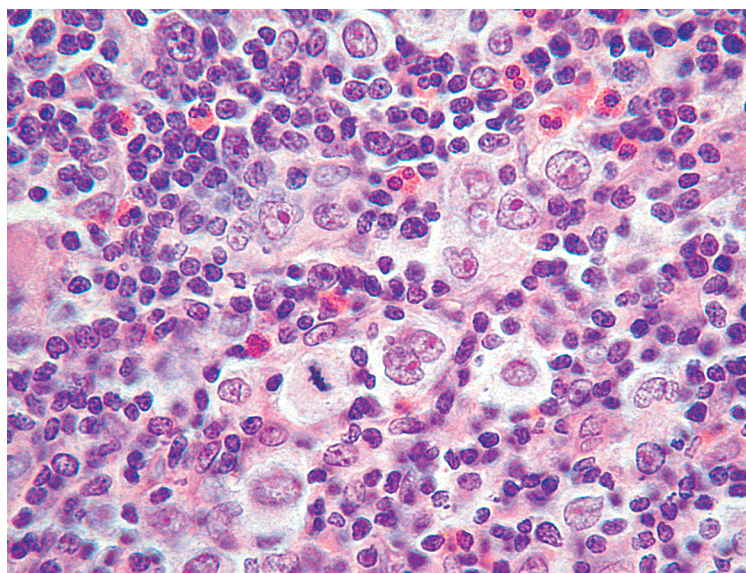


Рис. 282. Саркома Ходжкина, лакунарно-клеточный вариант. Тот же препарат (имм.).

Слева – митоз (стрелка), в центре – двоядерная клетка, очень похожая на клетку Березовского-Штернберга. В правом нижнем углу снимка видна лакунарная клетка.

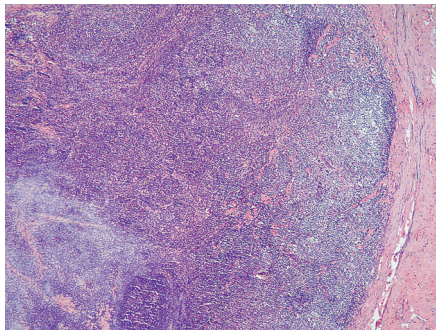


Рис. 283. Саркома Ходжкина, вариант с очаговыми скоплениями гигантских атипичных клеток. Гистологический срез лимфоузла (мал. ув.).

Нодулярный склероз. Видны гранулемы, разделенные прожилками соединительной ткани. Справа – соединительнотканый тяж.

Рис. 284. Саркома Ходжкина, вариант с очаговыми скоплениями гигантских атипичных клеток. Тот же препарат (мал. ув.).

Нодулярный склероз. Полоса соединительной ткани и большая гранулема, окруженная лимфоцитарным валом. В центре гранулемы – скопление крупных лакунарных клеток.

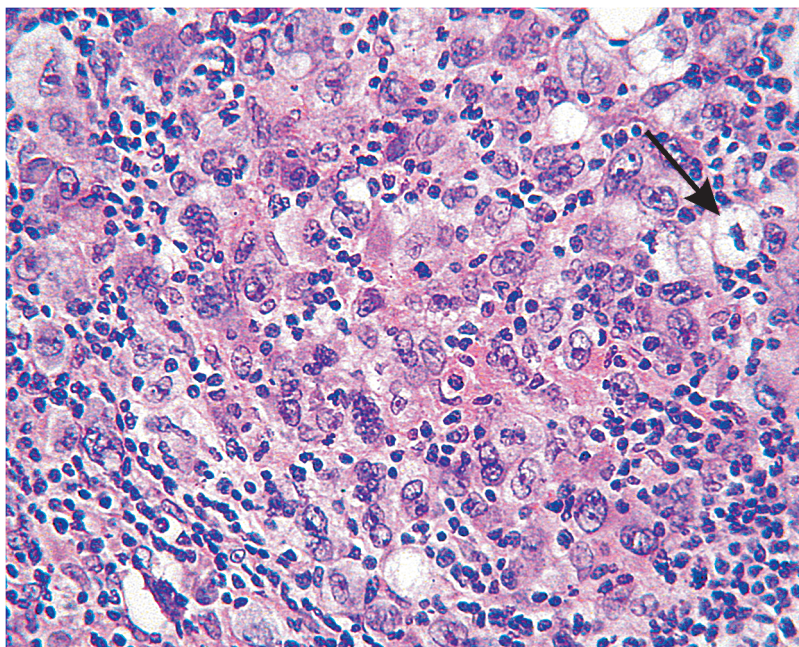
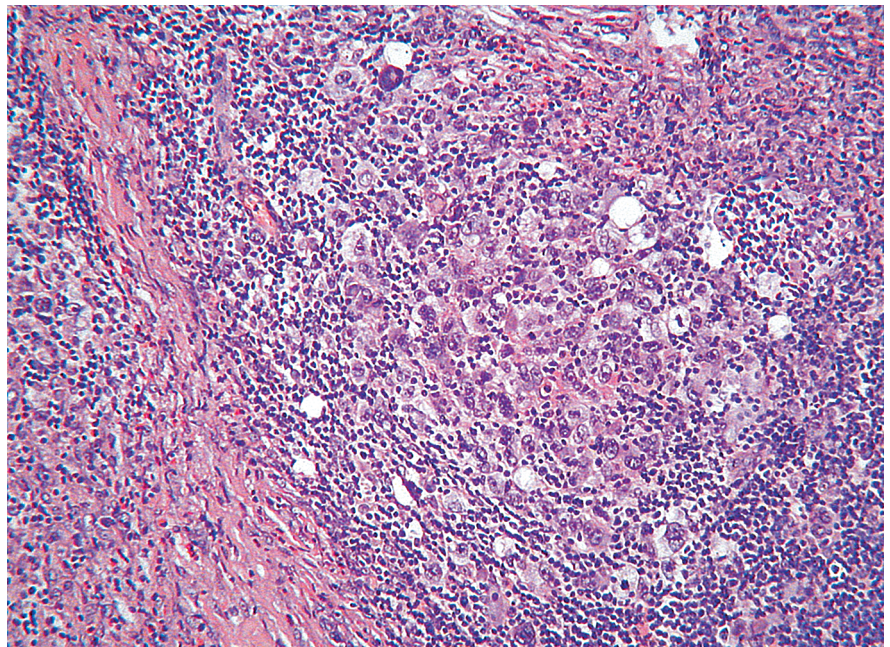


Рис. 285. Саркома Ходжкина, вариант с очаговыми скоплениями гигантских атипичных клеток. Тот же препарат (мал. ув.).

В центре – скопление гигантских и крупных клеток, митоз (стрелка).

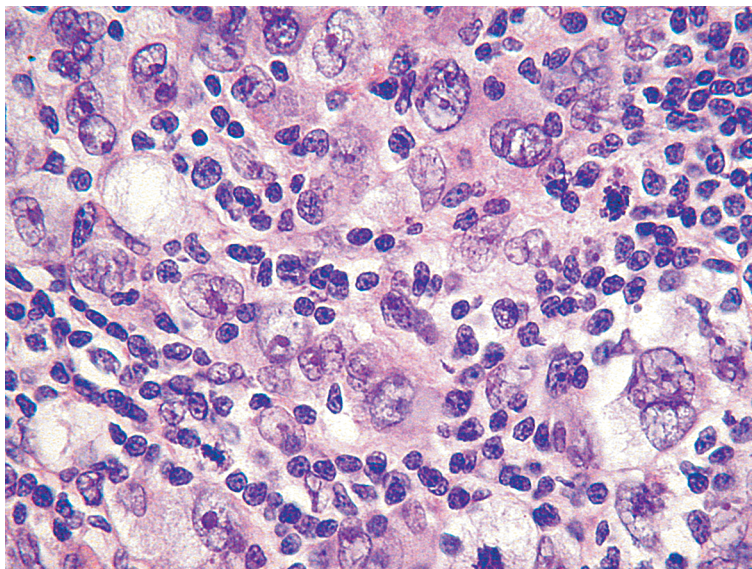


Рис. 286. Саркома Ходжкина, вариант с очаговыми скоплениями гигантских атипичных клеток. Тот же препарат (б. ув.).

В поле зрения – центр гранулемы: скопление полиморфных крупных и гигантских (размер более 3–4 диаметров ядра лимфоцита) клеток со светлыми ядрами и светлой цитоплазмой. Ядрышки разновеликие, имеют неправильную форму.

Рис. 287. Саркома Ходжкина, вариант с очаговыми скоплениями гигантских атипичных клеток. Тот же препарат (б. ув.).
Аналогичная картина в другом поле зрения.

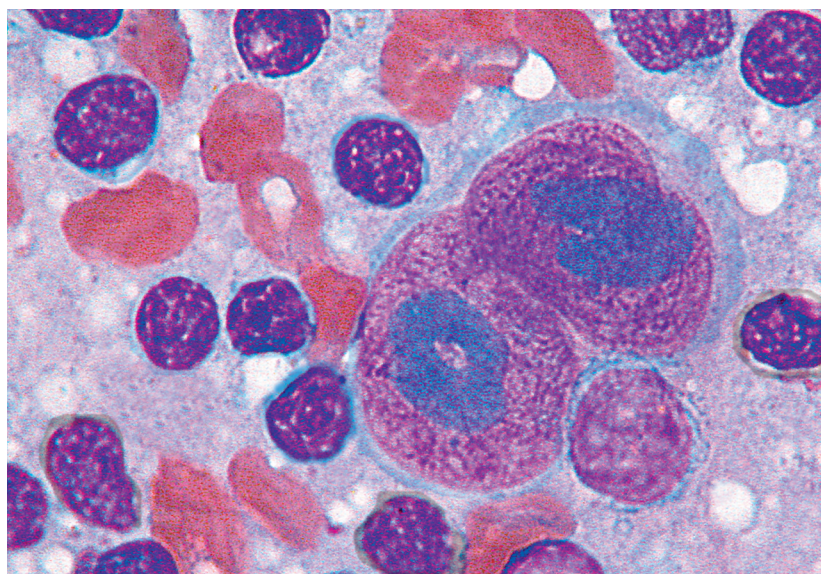
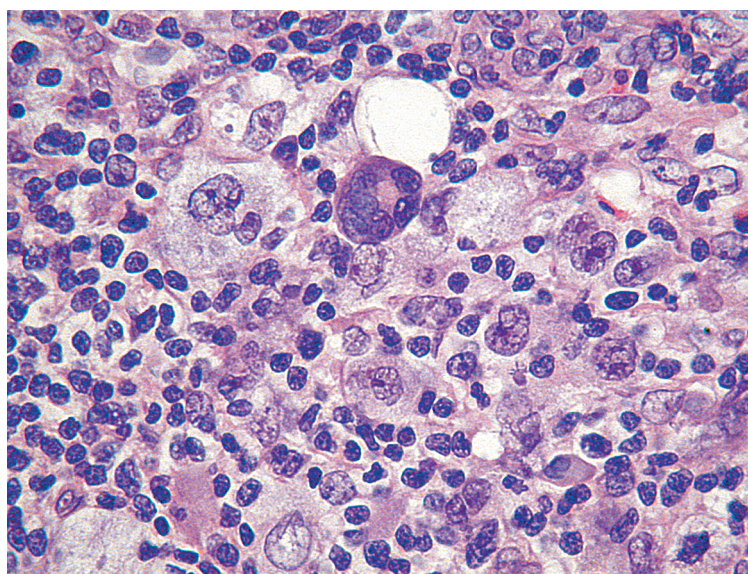


Рис. 288. Саркома Ходжкина, вариант с очаговыми скоплениями гигантских атипичных клеток. Отпечаток лимфоузла (имм.)
Клетки с гигантскими ядрышками сложной формы (у классической клетки Березовского-Штернберга ядрышки круглые, не более ядра малого лимфоцита).

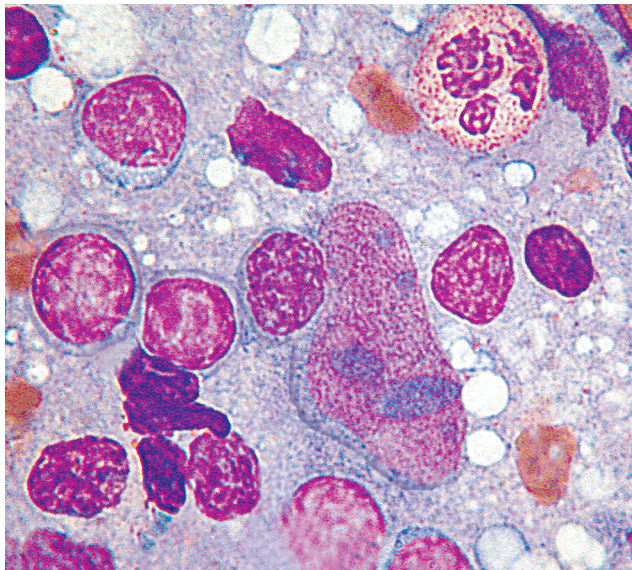


Рис. 289. Саркома Ходжкина, вариант с очаговыми скоплениями гигантских атипичных клеток. Тот же препарат (имм.).
Уродливая саркомная клетка на фоне большого числа морфологически нормальных лимфоидных клеток.

Рис. 290. Саркома Ходжкина, вариант с разрастанием мумифицированных клеток. Гистологический срез лимфоузла. Тот же препарат (мал. ув.).
Рисунок узла полностью нарушен. Видны неправильной формы «вихри» нодулярного склероза.

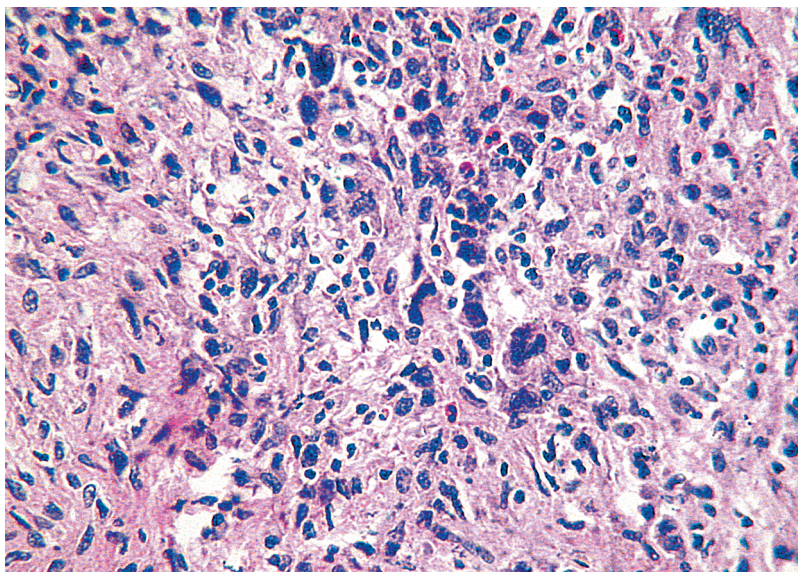
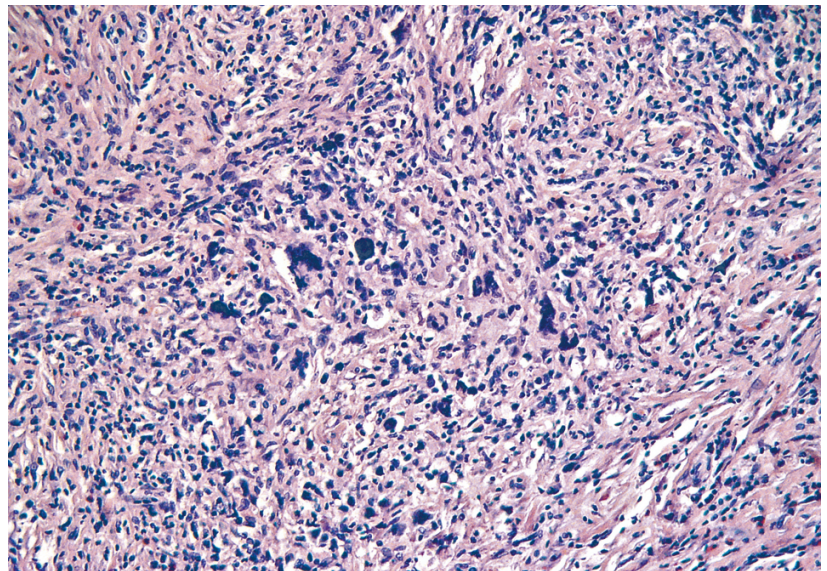


Рис. 291. Саркома Ходжкина, вариант с разрастанием мумифицированных клеток. Тот же препарат (мал. ув.).
На фоне склероза преобладают гигантские клетки с пикнотичным ядром – мумифицированные.

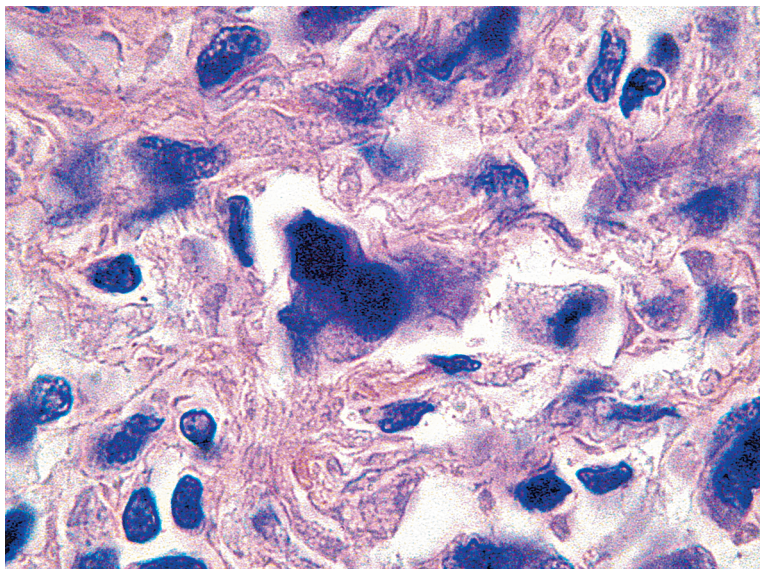


Рис. 292. Саркома Ходжкина, вариант с разрастанием мумифицированных клеток. Тот же препарат (имм.)
Гигантские клетки при иммерсионном увеличении – ядра бесформенны, резко пикнотичны; такая же структура хроматина и в мелких атипичных полиморфных клетках.

Рис. 293. Саркома Ходжкина, вариант с разрастанием мумифицированных клеток. Тот же препарат (имм.).
Гигантские мумифицированные клетки.

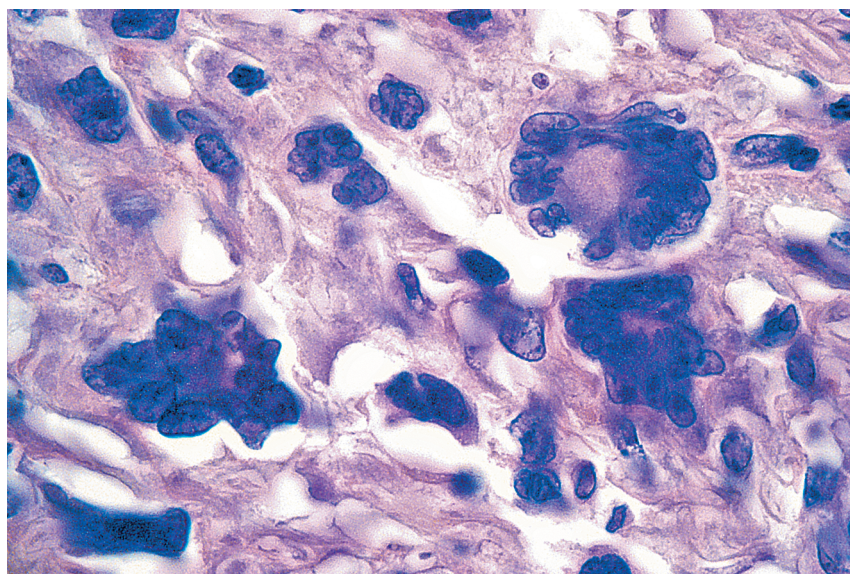
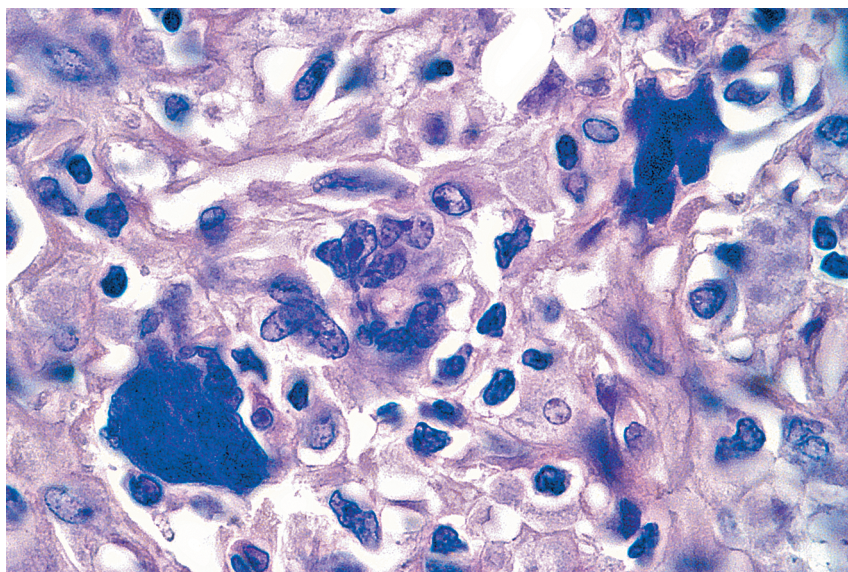


Рис. 294. Саркома Ходжкина, вариант с разрастанием мумифицированных клеток. Тот же препарат (имм.).
Другое поле зрения. Аналогичная картина.

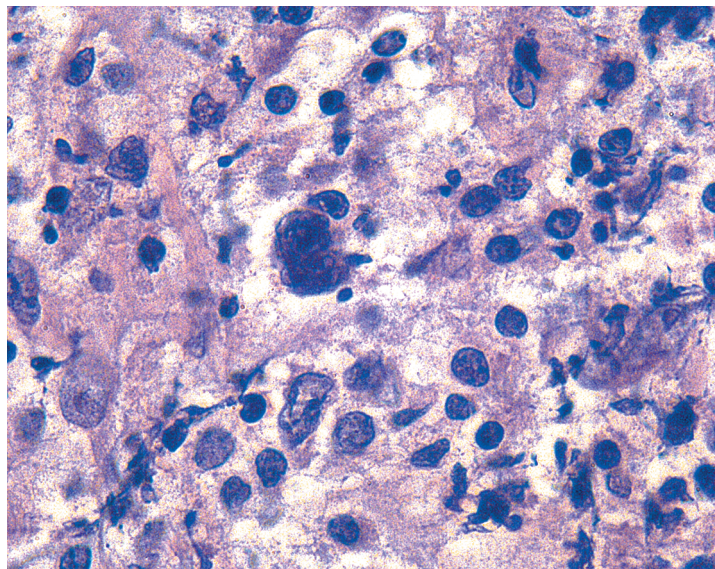


Рис. 295. Саркома Ходжкина, вариант с разрастанием мумифицированных клеток. Замороженный срез лимфоузла (б. ув.).

В центре поля зрения – гигантская мумифицированная клетка с пикнотичным ядром.

пичная картина лимфогранулематоза не была подтверждена, а тщательный поиск типичных клеток Березовского-Штернберга их не обнаруживает, диагноз лимфогранулематоза оказывается весьма вероятным, но не доказанным. Наличие типичных клеток Ходжкина при этом позволяет склоняться к диагнозу саркомы Ходжкина, и делает обоснованным использование соответствующей программы терапии (сегодня в нашей клинике – «BEACOPP усиленный») [2, 3]. В сомнительных случаях биопсируют другое опухолевое образование.

Другим морфологическим вариантом «продвинутого» лимфогранулематоза является присутствие в гранулемах своеобразных гигантских, нередко многоядерных клеток с небольшим ядром и очень широкой пустой цитоплазмой. Эти клетки носят название **лакунарных**, так как обычно пикнотичное ядро лежит в широкой цитоплазматической лакуне. Лакунарные клетки могут быть разными: одноядерными со сморщенным, типа «паучка», плотным ядром, двух-трехъядерными, иногда со структурным ядром и нуклеолами (см. рис. 277–282). В цитологическом препарате лакунарные клетки имеют большое неправильной формы ядро со структурным волокнистым хроматином, синими, часто уродливыми нуклеолами, голубую цитоплазму – типичные саркомные клетки. В лакунарных клетках могут быть и митозы.

Прогностически неблагоприятными являются случаи лимфогранулематоза со своеобразными, неправильной формы бесструктурными почти черными ядрами, так называемыми **мумифицированными клетками** (см. рис. 291–295). Эти клетки в гистологическом препарате

могут быть и очень большими – гигантскими (т.е. иметь диаметр ядра больше диаметра четырех малых лимфоцитов), могут быть многоядерными или совсем небольшими. Обычно при такой картине характерного для лимфогранулематоза Т-лимфоцитарного окружения нет, а всё поле зрения заполняют разные атипичные клетки с мелкими нуклеолами или без нуклеол, со структурным хроматином или черным бесструктурным – мумифицированными.

В отпечатке «мумификации» ядер этих клеток нет. Они характеризуются выраженным саркомным атипизмом и полиморфизмом; хроматин в них обычно имеет волокнистое строение, нуклеолы мелкие синие, часто неправильной формы.

«Мумифицированность», как и «лакунарность», представляют собой гистологический артефакт, но артефакт закономерный и несущий смысловую нагрузку. Феномен лакунарности объясняется формалиновой фиксацией, которая избирательно сморщивает цитоплазму. Приготовление препарата на замораживающем микротоме лакунарность этих клеток не обнаруживает. Они выглядят крупными со структурным хроматином элементами.

Морфологически опухолевая прогрессия при лимфогранулематозе в динамике процесса у одного и того же больного обычно прослеживается редко, так как однажды поставленный диагноз в дальнейшем не подвергается ревизии, а само понятие об опухолевой прогрессии в клинике гемобластозов не очень популярно в литературе. С определенностью можно утверждать, что в начале болезни чаще встречается картина лимфоцитарного преобладания,

которая может быть как на фоне соединительнотканного окружения гранулем – нодулярный склероз, так и без него. Однако нодулярному склерозу не свойственно появляться в дальнейшем течении, если его не было в начале болезни. Прогрессия («продвинутость») лимфогранулематоза характеризуется уменьшением Т-лимфоцитарного окружения, вплоть до полного исчезновения, увеличением числа крупных и мелких клеток неправильной формы со структурным хроматином и мелкими нуклеолами (или – без них), появлением лакунарных и мумифицированных клеток, грубым изменением соединительнотканного окружения при нодулярном склерозе. Эту особенность – появляющуюся беспорядочность волокон соединительнотканного окружения в прогрессии лимфогранулематоза – отметил Ю.И. Лорие (1976 г.). Соединительно-тканые разрастания могут образовывать сплошные поля. Иногда в опухоли встречаются мелкие некрозы. Гигантским клеткам лимфогранулематоза, особенно клеткам Березовского-Штернберга, не свойственны картины митозов. Однако в «продвинутых» стадиях в этих клетках митозы возможны.

В качестве реактивных изменений, не имеющих отношения к прогрессии опухоли, в гранулемах и вне гранулем могут встречаться гигантские клетки инородных тел, макрофаги, эпителиоидные клетки. В отдельных случаях на фоне лимфоцитарного преобладания или смешанноклеточного варианта встречаются гигантские клетки типа Лангганса. Однако, в отличие от таких клеток при туберкулезе, они имеют более правильное расположение ядер в огромной хорошо очерченной цитоплазме и соответствуют таковым при саркоидозе Бека. Обычно, если эти клетки встречаются при лимфогранулематозе, то их много. При туберкулезе клеток Лангганса мало, они лежат около некроза и окружены лимфоцитарным валом и эпителиоидными клетками. Впрочем, не следует забывать, что лимфогранулематоз может сочетаться с туберкулезом (в прошлом это было очень частым явлением), но это сочетание должно быть подтверждено бактериологически.

Нодулярная с В-лимфоцитарным преобладанием лимфома Ходжкина прежде называлась парагранулемой (термин, использованный Jackson и Parker, 1944),

Нодулярная с В-лимфоидным преобладанием лимфома Ходжкина составляет 5% всех случаев лимфогранулематоза – лимфомы Ходжкина. В отличие от классической формы, женщины болеют чаще мужчин.

Обычно поражаются шейные, подмышечные, надключичные лимфоузлы. Селезенка, средостение и костный мозг поражаются крайне редко.

Форма с В-лимфоидным преобладанием (парагранулема) характеризуется морфологическими, иммунофенотипическими и клиническими отличиями от классической болезни Ходжкина.

При парагранулеме типичные клетки Березовского-Штернберга практически отсутствуют, характерны «попкорн-клетки» с многодольчатыми ядрами и маленькими или не очень большими нуклеолами. Тип роста узловой. Фон представлен в основном лимфоцитами (В-клетками с фенотипом с CD20+, но CD10-, и CD57-позитивными Т-клетками), единичными плазматическими клетками, эозинофилами, нейтрофилами. В узлах присутствует выраженная сеть фолликулярных дендритических клеток. В редких случаях выявляется склероз, что может создавать картину, напоминающую нодулярный склероз. Нодулярные структуры могут занимать различную площадь срезов лимфоузла и сочетаться с полями диффузного роста. Иммунофенотип опухолевых клеток: CD45+, CD15-, CD30-/+, EMA (антиген эпителиальной мембраны)+/-, позитивны общие В-клеточные антигены (CD19, 20, 22, 79a). Вариант лимфоидного преобладания, как правило, не ассоциирован с вирусом Эпштейна-Барр. Дифференциальную диагностику проводят с богатой Т-клетками В-крупноклеточной лимфосаркомой, прежде всего в случаях с преимущественно диффузным ростом, а также с фолликулярной гиперплазией.

Хромосомные аномалии в клетках Березовского-Штернберга

Числовые изменения хромосом в клетках Рид-Штернберга были выявлены в 100% проанализированных наблюдений при исследовании по методике FISH (одновременное использование флуоресцентного иммунофенотипирования и интерфазного цитогенетического анализа) и методом сочетания гибридизации *in situ* и иммуноцитохимического анализа, что позволяет говорить о нестабильности кариотипа при ЛГМ.

Однако не было обнаружено каких-либо именно для лимфогранулематоза характерных хромосомных аномалий. Наиболее типичной являлась трисомия с более частым вовлечением 1 хромосомы. Неоднократно выявлялись генетические нарушения в хромосомах 7 и 16, а также многочисленные неспецифические поломки в локусе протоонкогенов и генов апоптоза.

При В-лимфоидном преобладании (парагранулема) обнаруживались другие хромосомные нарушения, вовлекающие 17q (70%), 2p (40%), 17p (40%), 22q (35%), 9p (30%), 14q (30%), а также делеция 13q (35%), 6q (30%), 11q (25%) и 4q (25%). Jansen и соавторы, исследовав клеточный фон при лимфоидном преобладании, указывают на присутствие подобных хромосомных аномалий в CD30-негативных, морфологически нормальных клетках, несущих В-линейный антиген CD19, что еще раз свидетельствует в пользу В-клеточной природы гигантских клеток при этой форме опухоли.

Цитогенетические исследования микроокружения клеток Березовского-Штернберга и Ходжкина выявили достоверно большее количество хромосомных аномалий в сравнении с реактивным лимфаденитом, 1–12% и менее 1% соответственно. Нарушения чаще затрагивали 1 хромосому.

Лечение лимфогранулематоза

Программы лечения впервые диагностированного лимфогранулематоза ориентированы на достижение полного уничтожения опухоли в течение единого комплекса химиотерапии и облучения. Как и при ряде других лимфом, использование курсов половинчатого лечения ведет к феномену предлеченности, и рецидив опухолевого роста оказывается более устойчивым к терапии, а прогноз в целом ухудшается.

Первые принципиальные успехи в лечении этой опухоли были достигнуты благодаря введению программы радикального облучения всех групп лимфоузлов (R. Gilbert, 1928, V. Peters, 1950; А.С. Павлов, В.А. Анкудинов, 1969; И.М. Менделеев, 1981), а затем программ полихимиотерапии в комбинации с облучением (V. De Vita, 1967; Н. Kaplan, 1973). В 1974 году нами было использовано сочетание одновременно химиотерапии и облучения, дававшее практически 100% достижение ремиссии (А.И. Воробьев, 1976; Н.Т. Фокина, М.Д. Бриллиант, 1981). Но высокая частота вторичных опухолей (особенно при применении мустаргена), прежде всего острых лейкозов, заставила отказаться от этой программы. Впрочем, этот опыт для случаев первичной или вторичной рефрактерности к терапии, следует иметь в виду.

В последние годы существенно изменилась концепция подхода к лечению лимфогранулематоза. 5-ти летняя выживаемость больных с рас-

пространенными стадиями достигла 90%. Цель терапии лимфогранулематоза сегодня – получение максимального эффекта при минимуме побочных явлений и сохранении высокого качества жизни выздоровевших больных.

На ранних стадиях заболевания без факторов риска золотым стандартом химиотерапии является курс ABVD. Выбор интенсивности лечения зависит от стадии заболевания и наличия неблагоприятных факторов.

В последние годы в ГНЦ РАМН в качестве первичных программ не используются: COPP, MOPP, MOPP/ABVD, Stanford V, облучение по радикальной программе. Используются следующие программы лечения при классической морфологии лимфогранулематоза:

При I и IIA стадии (без существования опухоли в средостении размерами более трети ее поперечника) – 4–6 курсов ABVD с последующей лучевой терапией через 4 недели после завершения химиотерапии на первично вовлеченные области в дозе 30 Грей.

При IIA стадии с наличием в средостении опухоли более трети его поперечника, IIB с морфологией классического ЛГР – 6 курсов ABVD с последующей лучевой терапией через 4 недели после завершения химиотерапии на первично вовлеченные области в дозе 30 Грей, и локально на области остаточных лимфоузлов до 36 Грей.

При II и III стадиях с морфологией, демонстрирующей признаки саркомной трансформации, при наличии в гистологической картине множества лакунарных клеток, особенно с наличием в них митозов, при картине лимфоцитарного истощения и появлении мумифицированных клеток – 6 курсов BEACOPP I, или BEACOPP II, или BEACOPP-14 и облучение остаточных лимфоузлов в дозе 30–36 Грей [4,5].

При IV стадии проводится химиотерапия 6–8 курсами BEACOPP II или BEACOPP-14 и облучение резидуальных лимфоузлов в дозе 30–36 Грей [4,5].

При локальной стадии лимфогранулематоза с В-клеточным преобладанием проводится удаление опухолевых узлов, а также облучение в дозе 30 Гр зоны поражения. Генерализованные стадии лечатся по интенсивным программам.

Рецидивы опухоли лечатся по программе Dexamethasone BEAM или последовательной высокодозной терапией с трансплантацией ауто-СКК [6].