

Петров С.В.^{1,2,3}, Ахметов Т.Р.^{1,2,3}, Лисина М.Б.¹, Мазитова Ф.М.²

Оптимизация повседневной иммуногистохимической диагностики лимфомы Ходжкина в условиях крупного онкоморфологического отделения

1 - ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра общей патологии, 2- Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан, 3 - Приволжский филиал учреждения РАМН Российского онкологического научного центра им Н.Н. Блохина, г. Казань

Petrov S.V., Akhmetov T.R., Lisina M.B., Mazitova F.M.

Optimization of routine immunohistochemical diagnostics of Hodgkin's lymphoma in a large oncomorphology department

Резюме

Цель: Определить панель иммуногистохимических (ИГХ) маркеров для диагностики лимфомы Ходжкина (ЛХ). Материалы и методы: Проводился гистологический и ИГХ анализ 300 случаев ЛХ с антителами к CD30, CD15, PAX-5, CD45, CD20, CD3, фасцину, BLA-36. Результаты: «Молекулярный портрет» клеток Рид-Штернберга в случаях «классической» ЛХ варьировал: частота позитивности на CD30 составила 98%, CD15 – 74%, PAX5 – 96%, ОЛА – 3%, CD20 – 13%, фасцин – 96%, BLA-36 – 78%. Самым частым гистологическим вариантом лимфомы Ходжкина оказался нодулярный склероз (NS). Реже диагностировался смешанно-клеточный вариант – 90 (30%), классический вариант богатый лимфоцитами – 10 (3,3%) и вариант с подавлением лимфоидной ткани – 5 (1,7%). В 5 (1,7%) случаях выявлен нодулярный вариант с преобладанием лимфоидной ткани. Вывод: ИГХ метод позволяет верифицировать диагноз ЛХ и уточнить её вариант. Вначале можно рекомендовать определение CD30, PAX5, CD15, фасцина, на втором этапе – антитела к BLA36, CD20, ОЛА. **Ключевые слова:** Лимфома Ходжкина, иммуногистохимическое исследование, патологическая анатомия

Summary

To determine the panel of immunohistochemical (IHC) markers, suitable for morphological confirmation of Hodgkin's lymphoma (HL). Materials and Methods: Verification of the 300 cases was based on histological and IHC analysis using antibodies to CD30, CD15, PAX-5, CD45, CD20, CD3, fascin, BLA-36. Results: 'Molecular portrait' of Reed-Sternberg cells in cases of 'classic' HL varied: the frequency of positivity to CD30 was 98%, CD15 - 74%, PAX5 - 96%, CD45 - 3%, the CD20 - 13%, fascin - 96%, BLA-36 - 78%. The most common histological types of HL was nodular sclerosis (NS). Less commonly diagnosed mixed-cellularity HL - 90 (30%), the classic lymphocyte predominant - 10 (3.3%) and lymphocyte depleted - 5 (1.7%). Nodular lymphocyte predominant variant was diagnosed in 5 (1.7%) cases. Conclusion: IHC method allows reliable verification of Hodgkin's lymphoma and its variant. We can recommend assessment of CD30, PAX5, CD15, fascin as first-line diagnostic markers of HL, and antibodies BLA36, CD20, CD45 as auxiliary markers.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, immunohistochemistry, anatomic pathology

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) остается одной из наиболее изученных и в то же время противоречивых лимфоидных опухолей. Примечательно, что из 7 авторских наблюдений 1883 года (взятых за основу для выделения данного заболевания), при последующем пересмотре архивного материала диагноз был подтвержден только в 3 случаях [10].

Лимфома Ходжкина - это злокачественное новообразование лимфоидной ткани, на долю которого при-

ходится 30% всех лимфом, заболеваемость в России составляет 2,3 на 100 тыс. населения в год [1, 3]. Классически выделяют 2 возрастных пика: 15-35 лет и после 55 лет, соотношение мужчин и женщин 1,4:1 [2].

Этиология ЛХ остается неясной. К факторам риска относят инфицирование вирусом Эпштейна Барр (Epstein-Barr virus, EBV), заболевание чаще регистрируется у людей, перенесших инфекционный мононуклеоз. Показана экспрессия генов EBV в опухолевых клетках, причём, по крайней мере, 2 вирусных белка (LMP 2a ,

Табл. 1. Распространённость и прогноз различных гистологических вариантов лимфомы Ходжкина в мире [8, 17].

Вариант / Subtype	Доля Rate	Возраст дебюта / Age of onset	Схема лечения / Scheme of therapy	Прогноз, ВБП / Prognosis, PFS
Нодулярный склероз / Nodular sclerosis	70%	10-30 лет/ years	ABVD и ЛТ / ABVD+RT	80%
Смешанно-клеточный вариант / Mixed cellularity	10-25%	Два пика 30-70 лет / 2 peaks, 30-70 years	ABVD и ЛТ / ABVD+RT	< 80%
Вариант с лимфоидным истощением / Lymphocyte depleted	1%	Два пика 30-70 лет / 2 peaks, 30-70 years	ABVD и ЛТ / ABVD+RT	< 80%
Классический вариант, богатый лимфоцитами / Classic, lymphocyte-predominant	4-6%	Два пика 30-70 лет / Two peaks, 30-70 years	ABVD и ЛТ / ABVD+RT	> 90%
Нодулярный тип лимфоидного преобладания / Nodular lymphocyte predominant	5%	30-40 лет/ years	ABVD+ ритуксимаб и ЛТ / ABVD+rituximab+RT	Относительно хороший (частые рецидивы) / Relatively good with frequent relapses

ВБП - выживаемость без прогрессирования; ABVD - адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; ЛТ - лучевая терапия.

LMP1) способны участвовать в злокачественной трансформации [13]. Однако примерно в 60% случаев лимфома Ходжкина возникает у лиц с отрицательными результатами определения анти-EBNA IgG.

Заболеваемость повышена у лиц, страдающих иммунодефицитами, в том числе, обусловленном вирусом иммунодефицита человека (в 5-15 раз больше, чем у неинфицированных), а также первичными иммунодефицитами [19].

Среди прочих факторов ЛХ риска можно выделить: длительный прием препаратов золота, туберкулез, аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка), хронические воспалительные процессы (неспецифический язвенный колит), частые инфекционные заболевания кишечника [15].

Клинически у большинства пациентов в дебюте заболевания отмечается локальное поражение шейных (75% случаев), аксиллярных и паховых лимфатических узлов. Первыми симптомами заболевания могут быть кашель и одышка, так как поражение лимфатической ткани в грудной клетке приводит к сдавлению легких и бронхов. У небольшой группы больных отмечается общая симптоматика - необъяснимая лихорадка, ночная потливость, снижение массы тела более 10%, слабость, астения и зуд.

Патоморфологическим субстратом ЛХ являются крупные атипичные клетки Рид - Штернберга (РШ) и другие опухолевые элементы (большие и малые клетки Ходжкина, лимфоцитарно-гистиоцитарные L&H-клетки, лакунарные и атипичные клетки), распределенные среди реактивного клеточного компонента, доля которого составляет более 90%. Реактивный фон включает Т-лимфоциты, В-лимфоциты, гистиоциты, нейтрофилы,

эозинофилы, плазматические клетки. Разнообразие реактивных элементов обусловлено продукцией и секрецией большого количества хемокинов. При значительной выраженности клеточного инфильтрата остается неясной причина отсутствия эффективного иммунного ответа на опухоль. Выделение вариантов ЛХ обусловлено преобладанием определенных типов опухолевых и реактивных клеток, изменением гистологической структуры поражённой лимфоидной ткани, клиническими и биологическими особенностями [4, 9]. Уточнение морфологического варианта играет существенную роль для адекватного выбора терапии ЛХ (табл.1).

Дифференциальную диагностику ЛХ проводят как с опухолевыми процессами, так и с неспецифической лимфаденопатией: прогрессирующей трансформацией реактивных центров, диффузной гиперплазией ткани лимфоузла и др.

Кроме типичной ЛХ и неходжкинских лимфом существуют так называемые лимфомы «серой зоны», дифференциальная диагностика которых возможна только с применением иммуногистохимии и зачастую генетического исследования [1].

Цель настоящего исследования: Оценить наиболее подходящую панель иммуногистохимических маркеров, пригодных для морфологического подтверждения лимфомы Ходжкина, а также выявить особенности гендерной и возрастной структуры данной опухоли в Республике Татарстан.

Материалы и методы

За период 2012-2016 гг. в патологоанатомическом отделении Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ Республики Татарстан было ве-

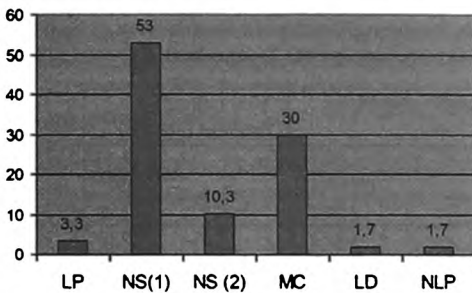


Рисунок 1. Частота выявления гистологических вариантов (%) лимфомы Ходжкина (по данным Республиканского клинического диспансера МЗ РТ).

LP - Классический вариант богатый лимфоцитами, NS(1) - нодулярный склероз 1 типа NS(2) - нодулярный склероз 2 типа, MC- смешанно-клеточный вариант, LD-вариант с истощением лимфоидной ткани, NLP - нодулярный тип лимфоидного преобладания

риффицировано 300 случаев лимфомы Ходжкина. Для морфологической диагностики применялся иммуногистохимический метод с использованием антител к CD30, CD15, PAX5, общему лейкоцитарному антигену (ОЛА), CD20, фасцину, BLA-36. При необходимости использовали маркеры для исключения неходжкинских лимфом и реактивных процессов в лимфоидной ткани: EBV-LMP, CD3, CD79a, bcl-2, bcl-6, Ki-67, CD10, CD5, CD23, эпителиальный мембранный антиген (ЭМА). Статистическую обработку данных проводили при помощи программы SPSS 13.0, используя тест Манна-Уитни. Уровень значимости (p) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Во всех случаях удалось определить вариант ЛХ и исключить неходжкинские В- и Т-крупноклеточные лимфомы, а также реактивную гиперплазию лимфоидной ткани.

Самым частым гистологическим вариантом ЛХ оказался нодулярный склероз. На долю нодулярного склероза первого типа пришлось 159 (53%), второго типа - 31 (10,3%) от всех наблюдений (Рис. 1). Реже диагностировался смешанно-клеточный вариант - 90 (30%), классический вариант богатый лимфоцитами - 10 (3,3%) и вариант с подавлением лимфоидной ткани - 5 (1,7%). В 5 (1,7%) случаях выявлен нодулярный вариант с преобладанием лимфоидной ткани, который помимо морфологических отличий (наличия «попкорн» клеток) характеризовался частичным сохранением В-клеточной дифференцировки (экспрессия CD20).

Гендерное распределение было практически равным: женщины 152 (50,7%), мужчины 148 (49,3%). Также не был выявлен описываемый в литературе «второй пик» заболеваемости в возрастной группе старше 55 лет. «Первый пик» в исследованной выборке был выражен и приходился на возрастную группу 16-29 лет (Рис.2).

Вариант с нодулярным склерозом диагностировался наиболее часто - 190 (63,3%) наблюдений. В 110 случаях из 190 первично процесс локализовался в средостении.

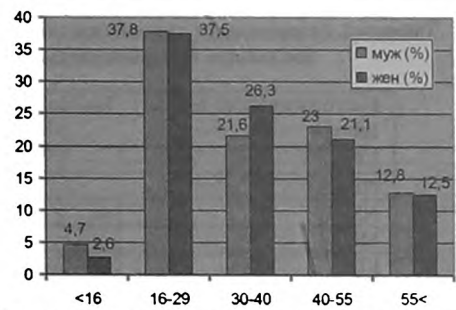


Рисунок 2. Распределение пациентов с лимфомой Ходжкина по полу и возрасту (по данным Республиканского клинического диспансера МЗ РТ)

Гистологически выявляли разрастания фиброзной ткани в виде арок, окружающих очаги клеточных скоплений, содержащих клетки РШ (рис.3 А - рисунки 3 и 4 см. на специальной цветной вкладке журнала - прим. ред.). При данном варианте часто встречались «лакунарные клетки».

При смешанно-клеточном варианте микроскопически выявляли пролиферацию лимфоидных элементов различной степени зрелости, крупные клетки Ходжкина и РШ, а также скопление эозинофилов, плазматических клеток и других элементов (рис.3 В). По данным литературы, данный вариант нередко отражает генерализацию процесса.

При классическом варианте с лимфоидным преобладанием наблюдалась пролиферация зрелых лимфоцитов и гистиоцитов, что вело к стиранию рисунка лимфатического узла. Дискретно и неравномерно располагались L&H-клетки, редко встречались клетки Ходжкина и РШ. Фенотип этого варианта в ряде случаев отличался (отрицательная реакция на CD15, CD30 и положительная на CD20 выявлена в 4 и 5 случаях из 10 соответственно) от остальных классических вариантов (рис.3 С). Особенности данного варианта по сравнению с нодулярным типом лимфоидного преобладания были: меньшая величина нодулей, неравномерное расположение в них опухолевых клеток, а также присутствие в отдельных нодулях эксцентрически расположенных светлых зародышевых центров.

Вариант с подавлением лимфоидной ткани характеризовался тотальным стиранием рисунка лимфоузла. Клеточный состав опухолевого субстрата крайне многообразен, классические и атипичные опухолевые клетки располагались пластами. Реактивный клеточный компонент крайне скуден (Рис.4 А).

Все случаи ЛХ с подавлением лимфоидной ткани подвергались дополнительному ИГХ исследованию для дифференциальной диагностики с крупноклеточными анапластическими лимфомами.

Таблица 2. Распределение гистологических вариантов Лимфомы Ходжкина в зависимости от пола (по данным Республиканского клинического диспансера МЗ Татарстана)

Гистологический вариант / Histologic subtype	Муж (абс., %) Males (abs., %)	Жен (абс., %) Females (abs., %)
LP	(4,1)	(2,6)
NS (1)	(50,7%)	(53,9)*
NS (2)	(10,1)	(11,2)
MC	(31,1)	(29,6)
LD	(2)	(1,3)
NLP	(2)	(1,3)

* $p < 0,05$; LP - классический вариант богатый лимфоцитами; NS(1) - нодулярный склероз 1 типа; NS(2) - нодулярный склероз 2 типа MC - смешанно-клеточный вариант LD-вариант с истощением лимфоидной ткани; NLP - нодулярный тип лимфоидного преобладания.

Нодулярный тип лимфоидного преобладания гистологически характеризовался стиранием рисунка за счет многочисленных крупных нодулей. Опухолевый субстрат - L&H-клетки расположены дискретно, преимущественно равномерно, в пределах нодулей (Рис.4 В). Данный вариант характеризуется более вялым течением и благоприятным прогнозом [18]. Иммунофенотип отражает В-клеточную природу опухолевых клеток: положительные реакции на CD20, ОЛА, ЭМА, отрицательная - на CD15, CD30.

По сравнению с США и Европой по нашим данным в Республике Татарстан меньше оказалась частота гистологических вариантов ЛХ - богатого лимфоцитами (3,3% против 6%), нодулярного склероза (63,3% против 75-80%), нодулярного типа лимфоидного преобладания (1,7% против 5%) и выше - смешанно-клеточного варианта (30% против 15-25%), варианта с лимфоидным истощением (1,7% против 1%) [8, 17]. Частота гистологических вариантов в зависимости от пола существенно не различалась, однако, отмечалась тенденция к более высокой частоте нодулярного склероза 1 типа у женщин по сравнению с мужчинами ($p > 0,05$, рис. 2, табл 2).

Наиболее чувствительным маркером оказался CD30 (рис. 5). Также с высокой частотой выявляли PAX 5 и фасцин. Менее чувствительными маркерами оказались CD15 и BLA36. Антиген CD20, а также ОЛА опухолевые клетки не экспрессировали при классических вариантах, однако их определение проводилось для дифференциальной диагностики НХЛ, лимфом серой зоны. Отметим, что многие из вышеперечисленных маркеров также обнаруживались в других клетках лимфоидной ткани (фасцин в фолликулярных дендритных клетках, CD15 - в гранулоцитах, CD30 - в отдельных активированных лимфоцитах, CD20 и PAX5 - в нормальных В-лимфоцитах), а окончательный диагноз ставился в результате сопоставления морфологических данных и молекулярного фенотипа.

Таким образом, «классический иммунофенотип» для наиболее распространенных гистологических вариантов - это позитивная реакция на CD30, PAX 5, фасцин, положительная реакция на CD15 и BLA 36 и, как правило, отрицательная реакция на CD 20 и ОЛА.

CD30 - активационный антиген, член семейства рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО), маркер акти-

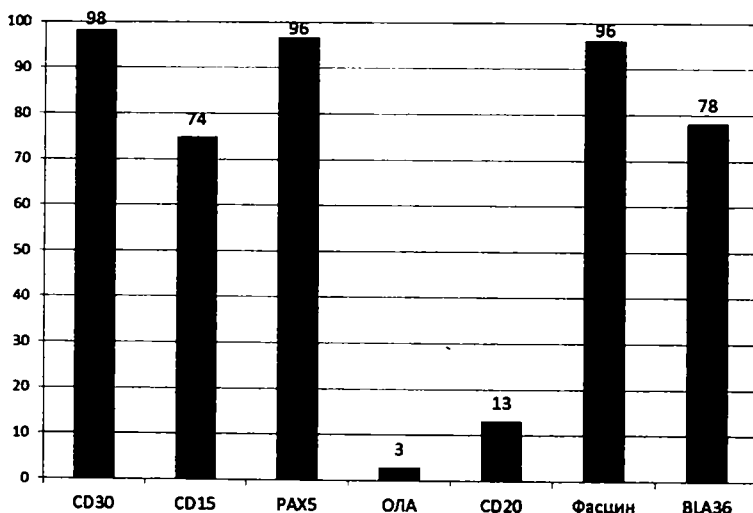


Рисунок 5. Частота выявления диагностически значимых маркеров в клетках Рид-Штернберга (%) при иммуногистохимическом исследовании.

Таблица 3. Особенности иммунофенотипа лимфомы Ходжкина с нодулярным типом лимфоидного преобладания и классического варианта богатого лимфоцитами [3,4].

Маркеры / Markers	Нодулярный тип лимфоидного преобладания / Nodular lymphocyte predominant	Классический вариант богатый лимфоцитами / Classic lymphocyte predominant
CD 45(ОЛА)	+(интенсивно) / + (intensive reaction)	+(слабо) / + (weak reaction)
PAX5	+	-
CD3	-	-
CD15	-	+/-
CD30	-	+
CD20	+	-/+
J цепь / J chain	+	-
ЭМА	+/-	-

Примечание: (+) – более 90% случаев позитивны; (+/-) – 50-90% случаев позитивны; (-/+) – 10-50% случаев позитивны; (-) – менее 10% случаев позитивны ОЛА – общий лейкоцитарный антиген, ЭМА – эпителиальный мембранный антиген

Таблица 4. Препараты для таргетной терапии лимфомы Ходжкина, находящиеся в клинической разработке [8].

Мишень / Target	Препарат / Drug	Фаза / of trial	Ответ (%) / Response (%)
CD30	Брентуксимаб ведотин / Brentuximab, Vedotine	I	50
CD20	Ритуксимаб / Rituximab	II	22
mTOR	Эверолимус / Everolimus	II	47
JAK2	Пакритиниб / Pacritinib	I	-
HDACs	LBH 589	II	26
	SAHA	II	4
	MGCD0103	II	30
АКТ	МК2206	I	-
NF-kB	Бортезомиб / Bortezomib	II	7

вированных Т, В лимфоцитов, клеток Ходжкина и РШ. ФНО – ассоциированные факторы (TRAF) могут управлять функцией рецептора CD30, что приводит к активации NF-kB, который был признан важным фактором в патогенезе лимфомы [14]

PAX5 – фактор транскрипции, регулирующий дифференцировку В лимфоцитов. В нормальных В-клетках можно наблюдать яркую ядерную реакцию на данный маркер. В опухолевых клетках ядро окрашено слабо, что указывает на частичную потерю В-клеточной дифференцировки.

Также высокий процент позитивности был отмечен на белок дендритных клеток фасцин. Существует теория, что вирус Эпштейна-Барр стимулирует его экспрессию В-лимфоцитами [16].

В 74,8% случаев выявлялась экспрессия миелоидного маркера гранулоцитов CD15. CD15 не является линейно-специфическим, поскольку может обнаруживаться на миелоидных, эпителиальных, макрофагальных клетках, а также в субпопуляции активированных В- и Т-клеток. Данный антиген не определяется на опухолевых клетках при неходжкинских лимфомах, что является одним из важных дифференциально-диагностических критериев. Имеются публикации, свидетельствующие о

том, что экспрессия CD 15 является неблагоприятным прогностическим признаком [6].

В большинстве исследованных случаев отмечался высокий (до 40-50%) индекс Ki67 в опухолевых клетках (РШ, Ходжкина и других), однако, его диагностическая и прогностическая ценность неоднозначна. Отметим, что высокая пролиферативная активность выявлялась и в реактивном компоненте.

Имунофенотип ЛХ может быть необычным при классическом варианте богатом лимфоцитами, а также при нодулярном типе лимфоидного преобладания. Нодулярный тип лимфоидного преобладания отличается морфологическими, биологическими, иммуногистохимическими характеристиками и, в целом, имеет более благоприятный прогноз. Имунофенотип данного варианта ЛХ характеризуется сохранением В-клеточной дифференцировки: отмечаются положительные реакции на CD20, ОЛА, ЭМА и отрицательная реакция на CD15, CD30 а индекс Ki 67, в сравнении с другими вариантами, ниже.

В случае классического варианта богатого лимфоцитами также происходит неполное повреждение генома. Имунофенотипически это может проявляться отрицательной реакцией на CD15 и положительной на CD 20 и

другими, нетипичными для других классических вариантов, реакциями, а также сходством с нодулярным типом лимфоидного преобладания. Основные различия между фенотипами двух последних гистологических вариантов ЛХ представлены в табл. 3.

Что касается лечения, то стандартом является сочетание химио- и лучевой терапии. Схема лечения зависит от стадии заболевания и факторов риска [7, 11]. Таргетная терапия пока не может заменить стандартные режимы химиотерапии, но позволяет существенно повысить эффективность лечения при использовании комбинированных подходов (таблица 3) [8]. В отношении ЛХ перспективным представляется использование клеточных технологий, моноклональных антител к CD22 или CD30, ингибиторов BCL2 и др. [5, 9].

Выводы

1. Иммуногистохимический метод позволяет надёжно верифицировать диагноз лимфомы Ходжкина и уточнить вариант этой опухоли. В качестве первой линии диагностических маркёров мы рекомендуем определение CD30, PAX5, фасцина, на втором этапе диагностики – применение антител к BLA36, CD15, CD20, ОЛА.

2. Выявлен ряд особенностей структуры заболеваемости лимфомой Ходжкина в Республике Татарстан:

одинаковая частота у мужчин и у женщин. Пик заболеваемости приходился на возрастную группу 16–29 лет при отсутствии выраженного второго пика. По сравнению с США и Европой меньше оказалась частота варианта богатого лимфоцитами, нодулярного склероза, нодулярного типа лимфоидного преобладания и выше – смешанно-клеточного варианта, варианта с лимфоидным истощением. Частота гистологических вариантов в зависимости от пола существенно не различалась. ■

Петров Семён Венедиктович, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей патологии Казанского медицинского университета, Казань, Ахметов Тимур Рустемович, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры общей патологии Казанского медицинского университета, Лисина Маргарита Борисовна, ординатор кафедры общей патологии Казанского медицинского университета, Мазитова Фарида Марсовна, врач отделения патанатомии Республиканского клинического онкологического диспансера, Казань, Автор, ответственный за переписку - Петров Семён Венедиктович, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей патологии Казанского медицинского университета semyonpr@mail.ru моб. телефон +7 917 273 75 61.

Литература:

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М., Издательская группа РОНЦ, 2014, 226 с.
2. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология лимфомы Ходжкина. *Практическая Онкология*. 2007; (30): 53-56.
3. Ковригина А.М., Пробатова Н.А. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 216 с.
4. Криволапов Ю.А. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика лимфомы Ходжкина. *Практическая онкология*. 2007; 8: 67-71.
5. Лимфома Ходжкина. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной и В.Г. Савченко. *Современная онкология. Экстравыпуск*. 2013:11-15.
6. Тумян Г.С., Тупицын Н.Н., Шолохова Е.Н. Клиническая и иммуноморфологическая характеристика лимфомы Ходжкина. *Иммунология гемопоза*. 2007; 4. (1):34-56.
7. Филатова Л.В. Лекарственная терапия лимфомы Ходжкина. *Фарматека*. 2013; (17): 10-14
8. Derenz E., Younes I. A. Predicting treatment outcome in classical Hodgkin lymphoma: genomic advances *Genome Medicine*. 2011; 3: 6-11.
9. Diefenbach C.S., Connors J.M., Friedberg J.W. et al. *Hodgkin Lymphoma: Current Status and Clinical Trial Recommendations*. *J Natl Cancer Inst*. 2016; 109 (4). pii: djw249. doi: 10.1093/jnci/djw249. Print 2017 Apr.
10. Geller S.A. Comments on the anniversary of the description of Hodgkin's disease *Journal of the National Medical Association*. 1984; 76 (8): 815–817. PMID 6381744.
11. Gianni A.M., Rambaldi A., Zinzani P.L., et al. Comparable 3-year outcome following ABVD or BEACOPP first-line chemotherapy plus pre-planned high dose salvage in advanced stage Hodgkin lymphoma: A randomized trial of the Michaelangelo, GITIL and IIL cooperative groups. *Proc ASCO J. Clin. Oncol*. 2008; 26: 8506-11.
12. Hammerschmidt W., Sugden B. Epstein Barr virus sustains Burkitt's lymphomas and Hodgkin's disease *Trends. Mol. Med*. 2004; 10: 331-39.
13. Harris N. Shades of gray between large B-cell lymphomas and Hodgkin lymphomas: differential diagnosis and biological implications. *Modern Pathol.*, 2013; 26, Suppl.1: S57-S70.
14. Jost P.J., Ruland J. Aberrant NF-kappa B signaling in lymphoma: mechanisms, consequences, and therapeutic implications. *Blood*. 2007; 109(7): 2700- 2707.
15. Landgren O, Engels E.A., Pfeiffer R.M. et al. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study in Scandinavia. *J Natl Cancer Inst*, 2006; 98: 1321–1330. DOI: 10.1093/jnci/djj361. .

16. Pincus G.S., Pincus J.L., Langhoff E., et al. *Fascin, a sensitive new marker for Reed-Sternberg cells of hodgkin's disease. Evidence for a dendritic or B cell derivation?* *Am J. Pathol.*, 1997; 150(2): 543-562.
17. Sethi T., Nguyen V., Li S. *Differences in outcome of patients with syncytial variant Hodgkin lymphoma compared with typical nodular sclerosis Hodgkin lymphoma.* *Ther Adv Hematol.* 2017; 8 (1):13-20. doi: 10.1177/2040620716676256..
18. Olszewski, A. J., Shrestha, R. and Cook, N. M. *Race-specific features and outcomes of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: Analysis of the National Cancer Data Base.* *Cancer*, 2015; 121: 3472–3480. doi: 10.1002/ncr.29527
19. Tan K.L., Scott D.W., Hong F. *Tumor-associated macrophages predict inferior outcomes in classic Hodgkin lymphoma: a correlative study from the E2496 Intergroup trial.* *Blood.* 2012; 120 (16): 3280-3287; DOI: 10.1182/blood-2012-04-421057.

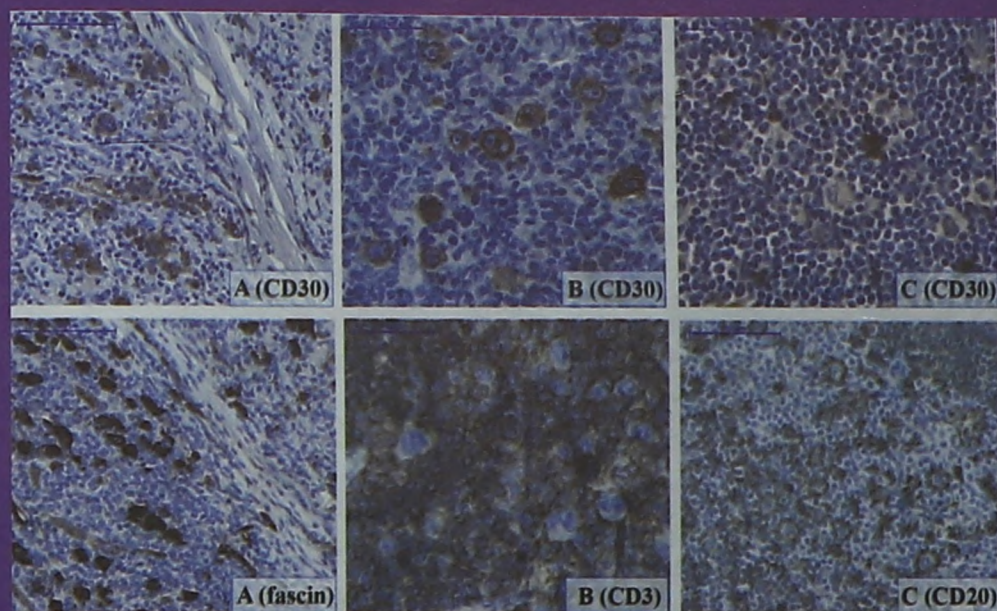


Рис. 3. Экспрессия некоторых маркеров при лимфоме Ходжкина: А – нодулярный склероз (позитивная реакция на CD30 и фасции в опухолевых клетках), В – смешанно-клеточный вариант (яркая реакция на CD30 и негативная на CD3 в клетках Рид-Штерберга при наличии многочисленных позитивных Т-клеток), С – вариант с лимфоидным преобладанием (негативная реакция на CD30 и позитивная на CD20).

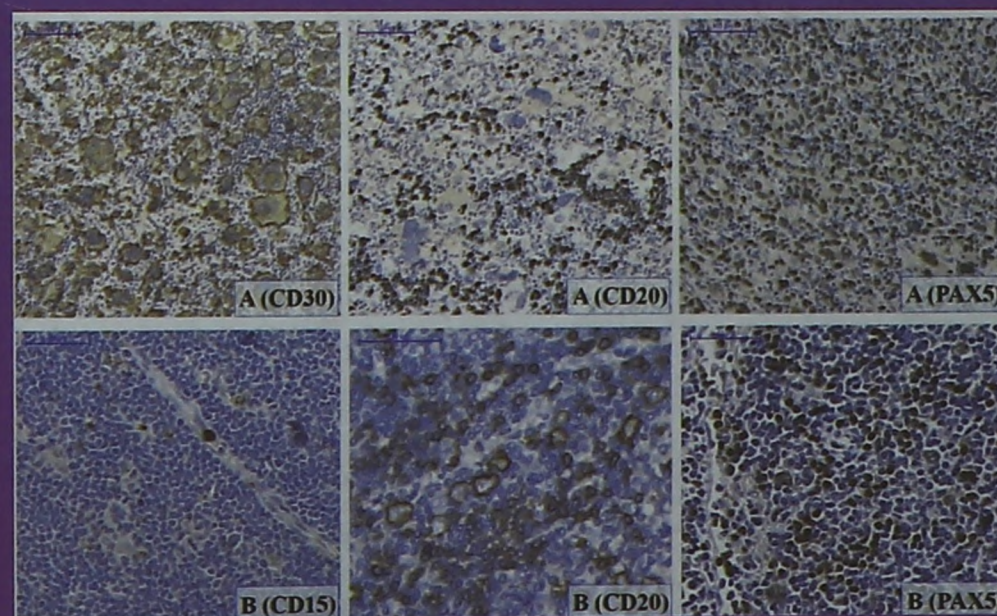


Рис. 4. Экспрессия некоторых маркеров при лимфоме Ходжкина: А – Вариант с подавлением лимфоидной ткани (позитивная реакция на CD30 и PAX5 в многочисленных опухолевых клетках при резком снижении числа CD20+ В-лимфоцитов), В – нодулярный тип лимфоидного преобладания (негативная реакция на CD15, позитивная реакция на CD20 и PAX5).