Лимфома Ходжкина: морфология и биологические особенности

ДОКЛАДЧИК ИБРАГИМОВ АМИР ШИРВАН ОГЛЫ 404 ЛЕЧЕБНЫЙ ФАКУЛЬТЕТ

Dr Thomas Hodgkin (17 августа 1798 — 5 апреля 1866)

- В 1832 году Томас Ходжкин описал несколько больных, у которых наблюдалось увеличение лимфатических узлов и селезёнки, общее истощение и упадок сил. Во всех случаях болезнь имела летальный исход.

- Спустя 23 года Самуэль Уилкс (1824-1911), британский врач и биограф, назвал это состояние болезнью Ходжкина, изучив описанные Ходжкином случаи и добавив к ним 11 собственных наблюдений.

Лимфома Ходжкина- моноклональная лимфойдная опухоль, состоящая из опухолевых клеток с характерным иммунофенотипом, распологающемся в неопухолевым клеточным микроокружении

Классификация Лимфомы Ходжкина (WHO, 2008)

Классическая лимфома Ходжкина

Нодулярный склероз (NS1, NS2)- до 75% случаев в Европе и США

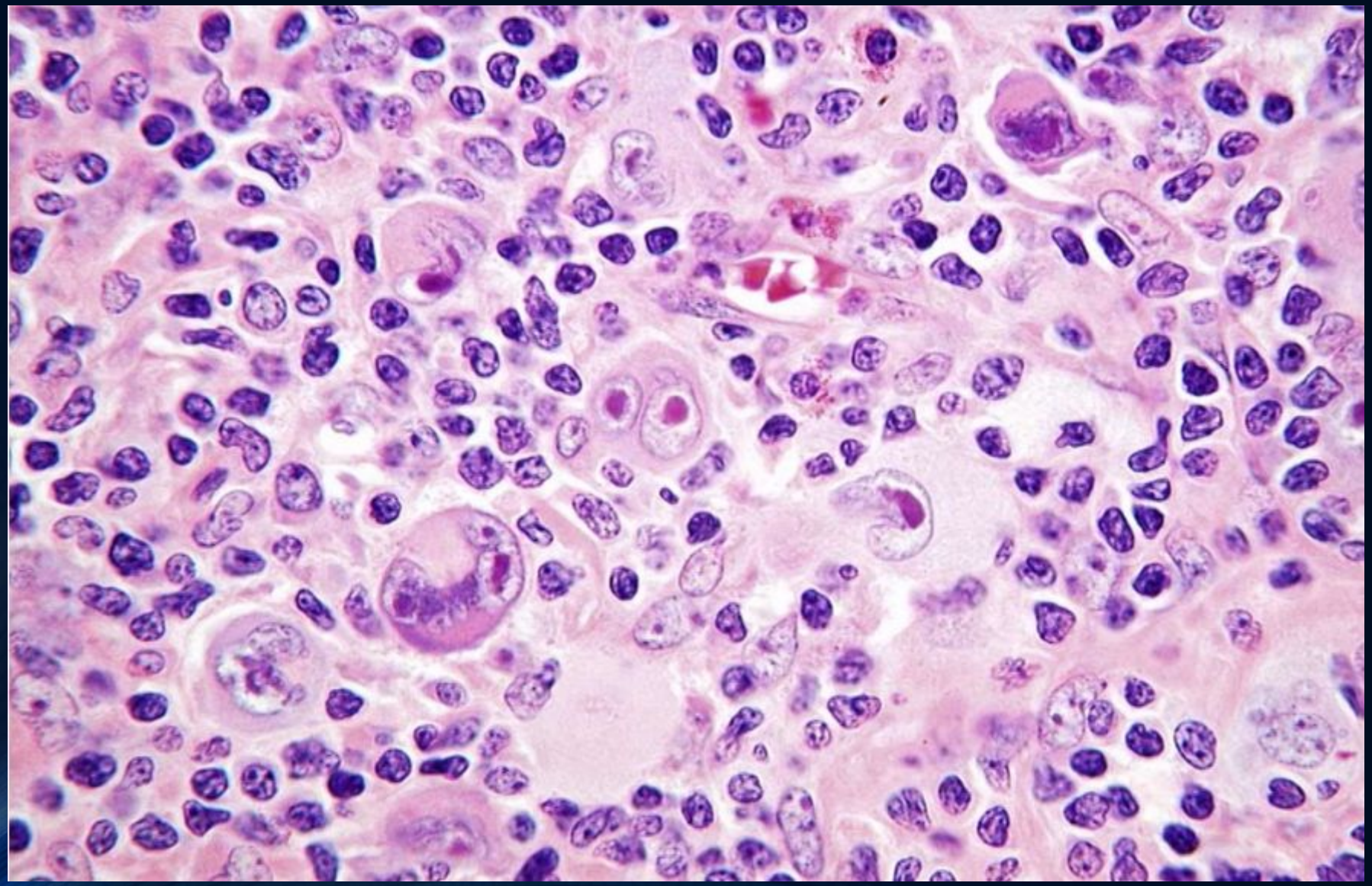
Смешанноклеточный тип- около 15-25%

Классическая лимфома Ходжкина, богатая лимфоцитами- 4-5%

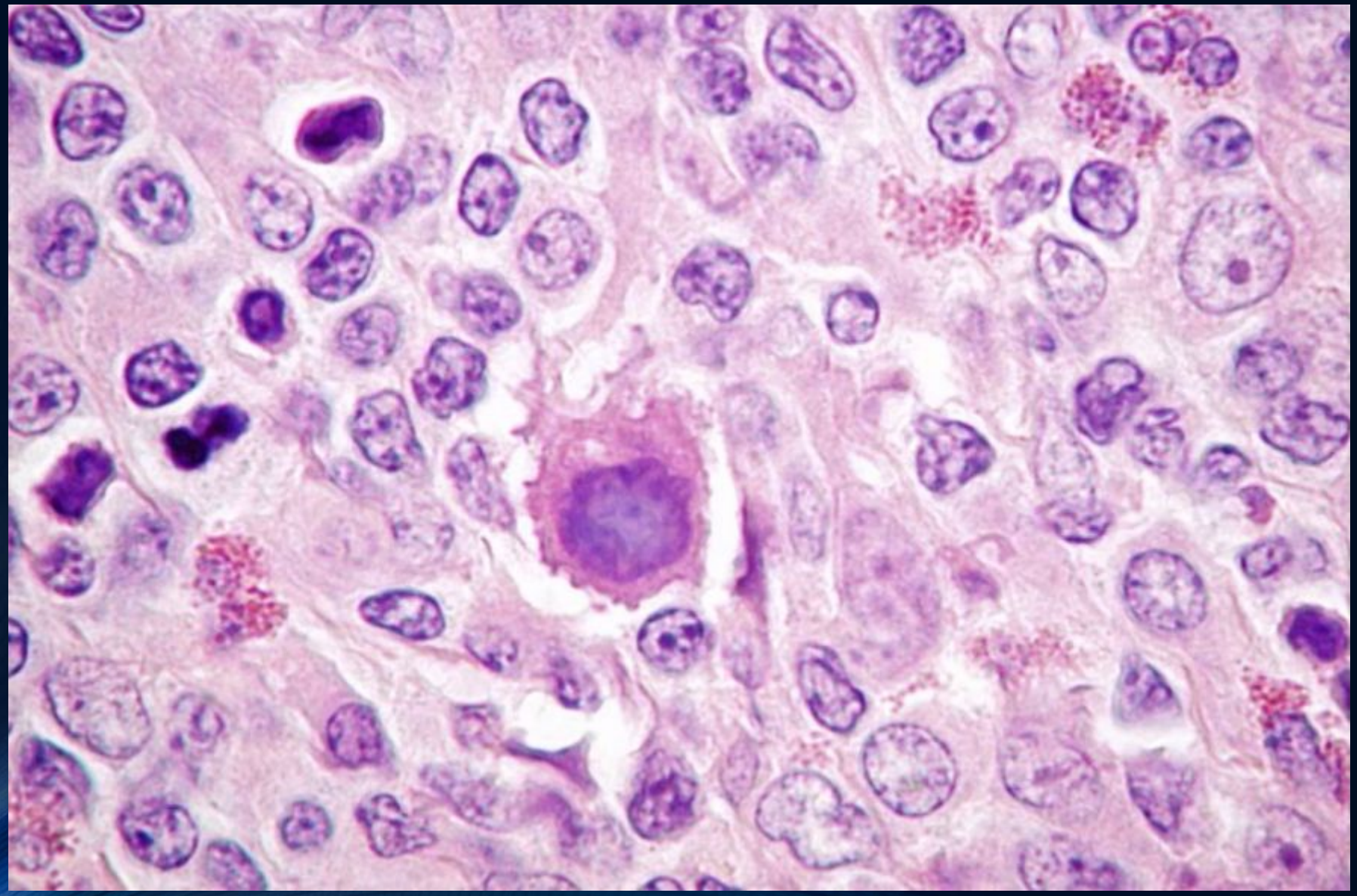
Лимфоидное истощение –менее 1%

Распределение гистологических вариантов кл. ЛХ варьирует в зависимости от возраста, иммунного статуса:
СК – чаще у детей (до 35%) и у больных с иммунодефицитом (ВИЧ, посттрансплантационная ЛХ , ятрогенная иммуносупрессия при аутоиммунных заболеваниях, васкулитах)

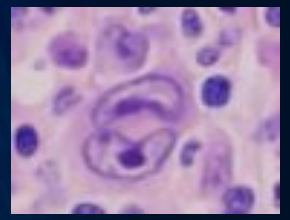
«Диагностические» клетки

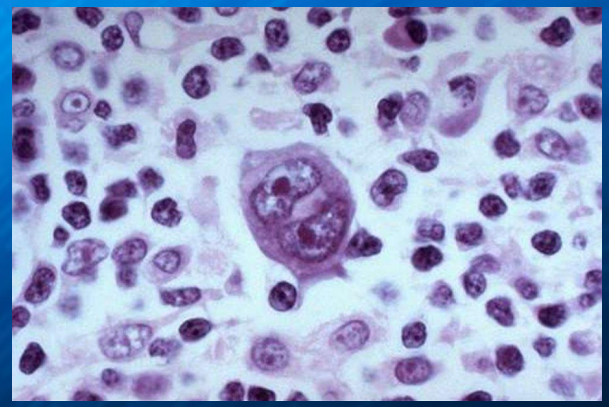


Мумифицированная клетка

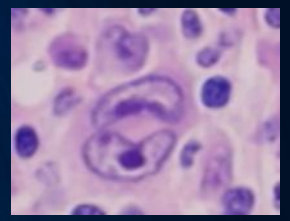


Биологические особенности клеток Ходжкина и Рид-Штенберга



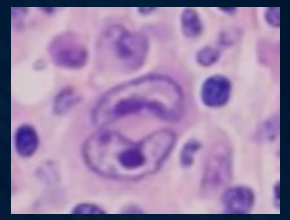


Составляют около 5 % от клеточного состава опухоли



Гистогенез: преапоптотические В-клетки герминогенного происхождения

- Практически во всех случаях обнаружены клональные клетки
- Реарранжировки генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов и соматических гипермутаций генов IgV
- В 25% случаев выявлены деструктивные мутации, приводящие к немедленному апоптозу нормальных В- лимфоцитов
- Способность избежать апоптоз обусловлена действием трансформирующих факторов , которые вероятно, которы вероятно, возникают еще по попадания В- лимфоцитов в центр размножения.



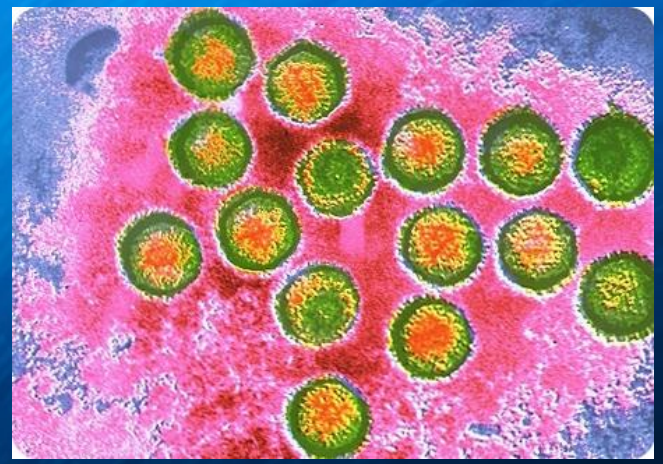
Сниженная экспрессии В клеточных транскрипционных факторов (PU.1, Oct-2, BOB.1)

Т-клеточное происхождение очень редкое

Выживание HRS клеток обусловлено активацией сигнальных путей

Канонический и неканонический путь NF-kB	• Включается через активацию CD40 и RANK на поверхности HRS. • Дополнительные факторы активации NF-kB: гиперэкспрессия CD30
Сигнальный путь JAK/STAT	• активируется цитокинами, секретируемыми клетками микроокружения и самими HRS по типу аутокринной стимуляции. • Добавочный ген JAK2 (9p24) – в 20% случаев, реже-транслокация гена.
JAK2 и PD-L	• В области 9p24 также находятся гены, кодирующие PD-L1 и PD-L2. В большинстве случаев ЛХ выявляются аномалии этих генов: добавочная копия (56%) амплификация -36%, полисомия (5%), транслокация (2%). Гены JAK2 и PD-L активируются одновременно в случае амплификации 9p24.

Ассоциация с вирусом Эпштейна- Барр (EBV)



Выявляется приблизительно в 20-40% NS и LD, при MC-в 50-75%

- Частота выявления варьирует от возраста (чаще у детей и пожилых), места проживания (выше в Африке, Центральной и Южной Америке), иммунного статуса (на фоне иммунодефицита независимо от причины – 80-100%)

Характерен 2 тип латенции- экспрессия LPM-1, LMP-2a, EBNA-1, EBER1\2

- Роль EBV полностью не известна. Предположительно- способствует выживанию В-клеток, имеющих деструктивные мутации путем активации сигнальных путей.
- LMP-1 активирует NF-kB имитируя CD40.
- LMP-2a имеет сходство с В-клеточным рецептором BCR.

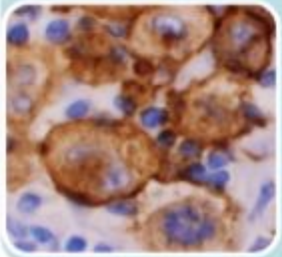
Генетический профиль EBV+ и EBV- случаев различаются
EBV+ и EBV- случаи не отличаются гистологически.

Методы выявления: ИГХ-LMP-1 или хромогенная гибридизация in situ к EBERs

Иммунофенотип опухолевых клеток Клас.ЛХ

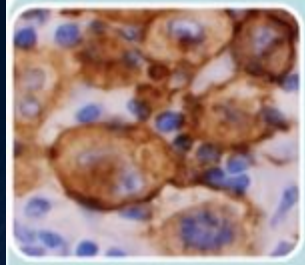
Маркер	Частота выявления
CD30	98%
CD15	50-70%
Pax-5	98%, сниженная экспрессия
CD20	~20-30%
CD45	Нет
EMA	Менее 5%
EBV	30%

CD30



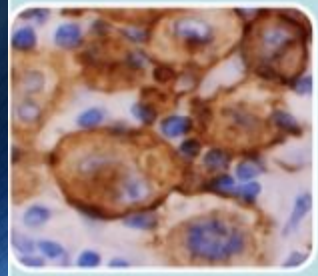
Описан в 1982г Schwab и Diehl как моноклональное антитело Ki-1. Позднее обозначен как CD30

В норме экспрессируется на клетках мозгового слоя тимуса, в активированных В- и Т-лимфоцитах.



Относится к семейству рецепторов TNFR, включающим 29.

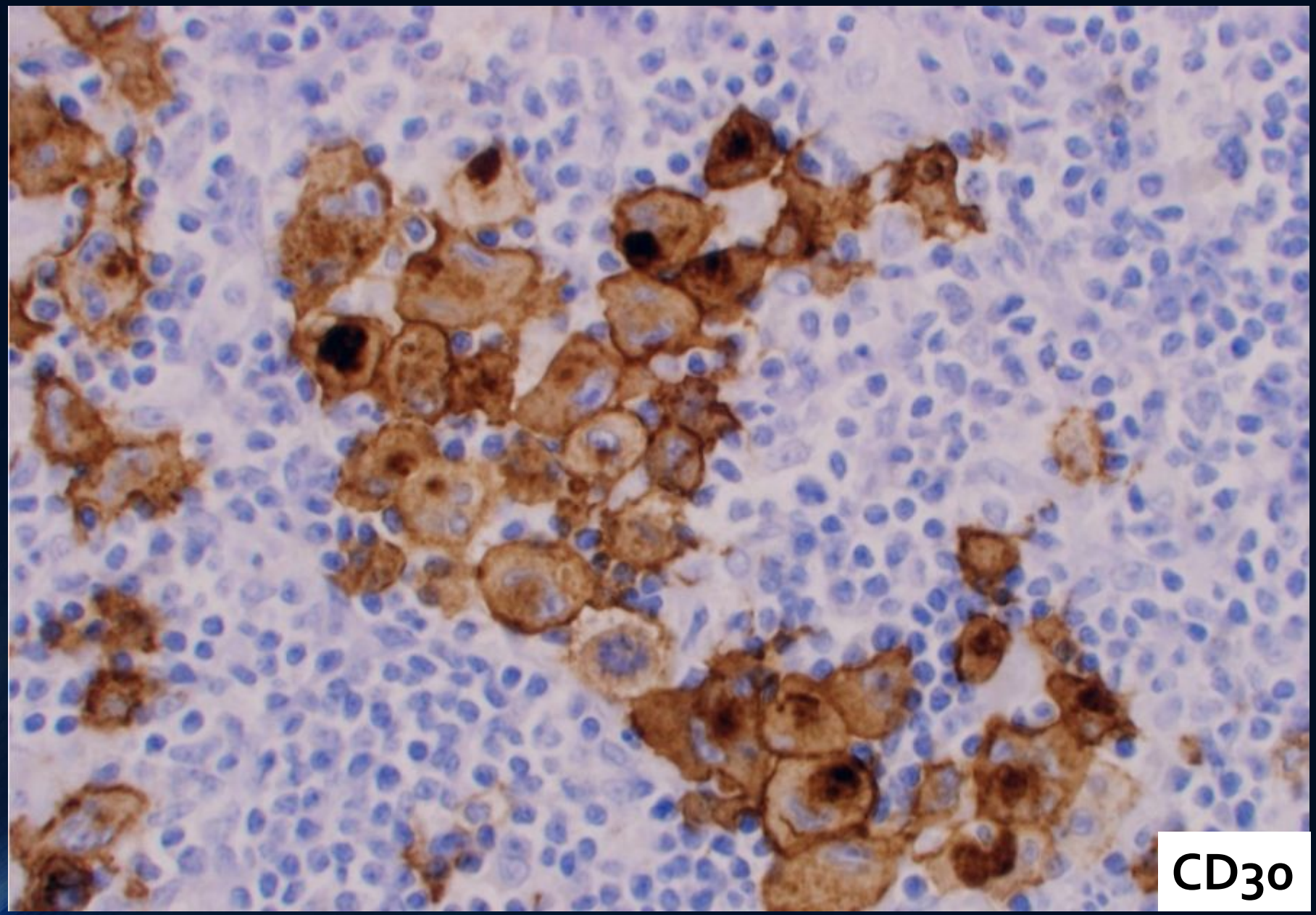
- Активация сигнального пути TNFR активирует сигнальный путь NF-kB, способствует пролиферации и выживанию клеток

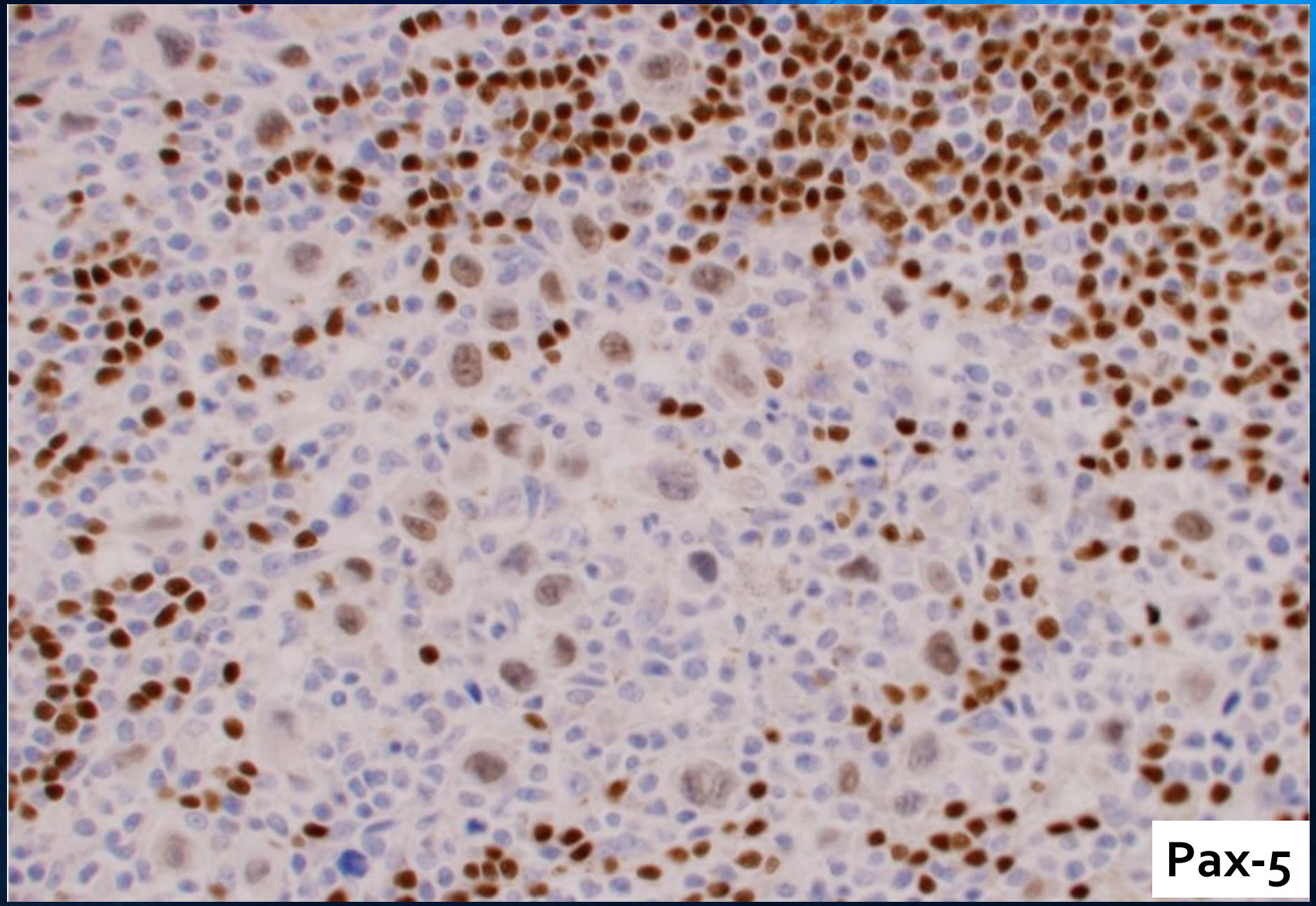


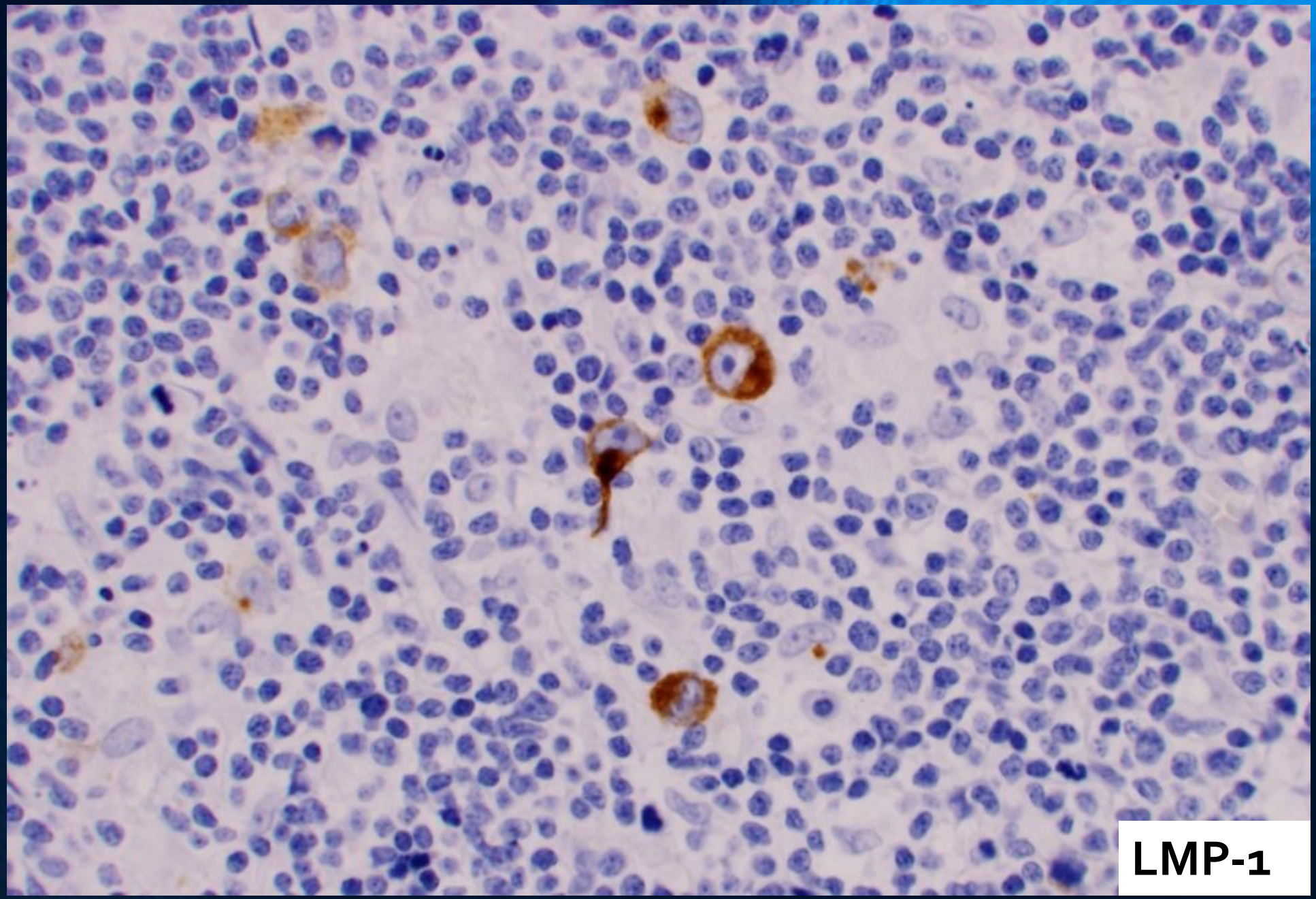
- CD30-L выявлен в активированных Т-клетках. Также обнаружен в цитоплазме HRS.
- Лигирование CD30/CD30L in vitro вызывает апоптоз клеток ALCL и пролиферацию в клеточных линиях ЛХ.

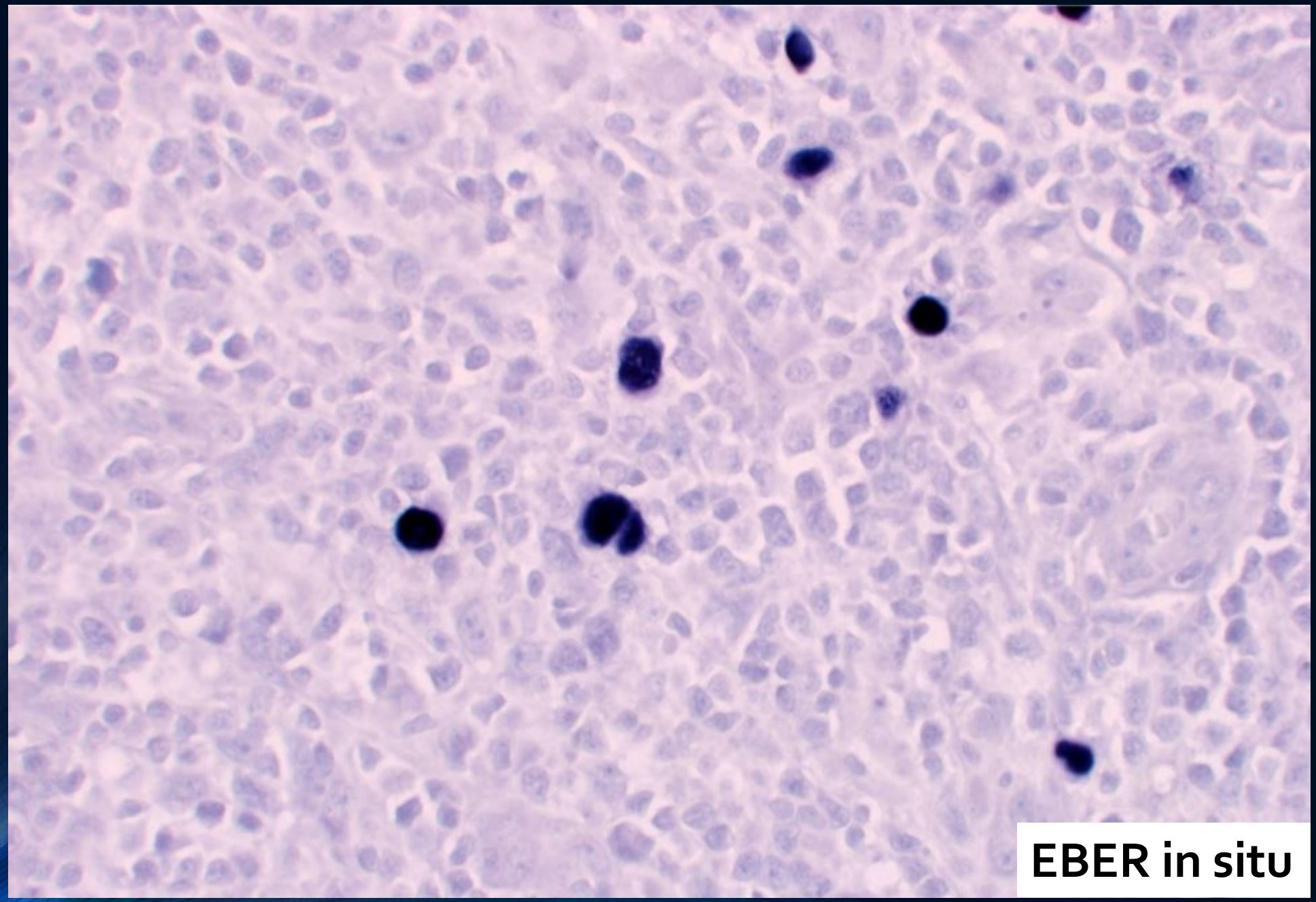
Иммунофенотип опухолевых клеток Клас.ЛХ

Маркер	Частота выявления
CD30	98%
CD15	50-70%
Pax-5	98%, сниженная экспрессия
CD20	~20-30%
CD45	Нет
EMA	Менее 5%
EBV	30%

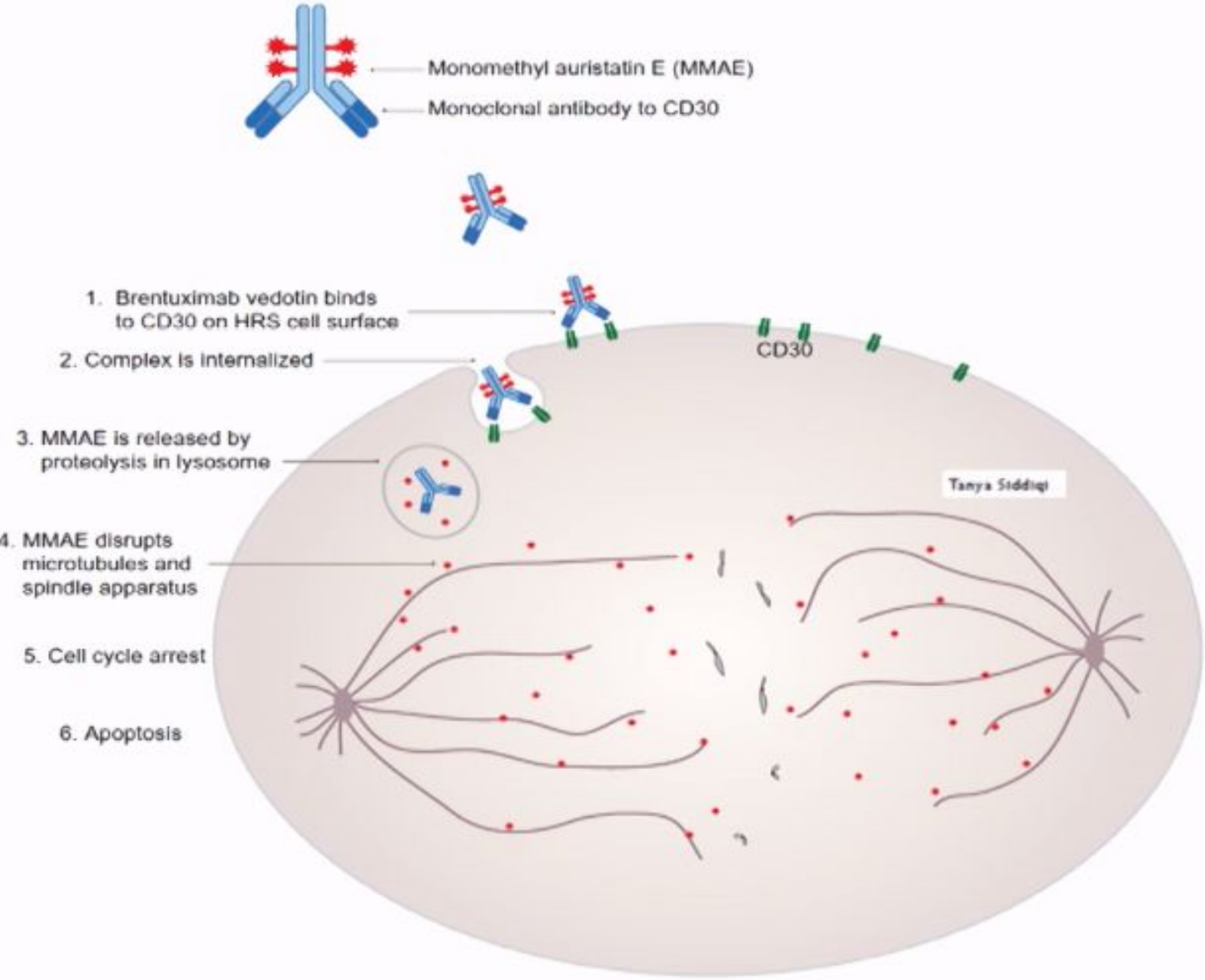

CD30


Pax-5


LMP-1


EBER in situ

Механизм действия брентуксимаба



Брентуксимаб ведотин (адсетрис) – противоопухолевый препарат, состоящий из химерных антител к CD30 (другой эпитоп, чем в ИГХ) с ведотином- синтетическим продуктом, повреждающим тубулин, что ведет к остановке митоза в фазе G2-M и апоптозу CD30+ клеток.

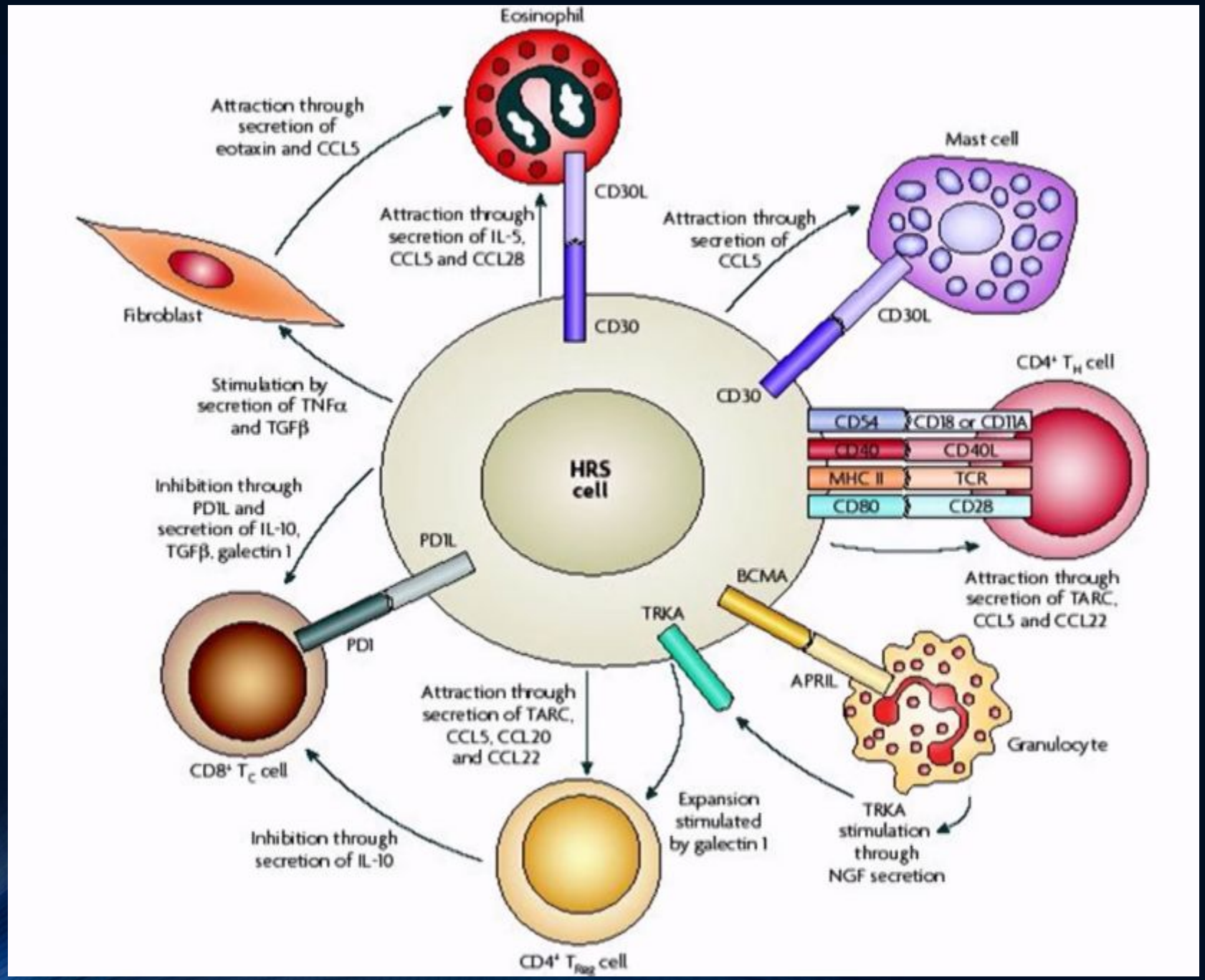
Микроокружение в лимфоме Ходжкина

На реактивные клеточные элементы (микроокружение) приходится 95-99% от всего клеточного состава кЛХ. Именно реактивные клетки определяют гистологическую форму заболевания (СК или НС). Клеточный состав микроокружения: различные субпопуляции Т-лимфоцитов, макрофаги, эозинофильные и нейтрофильные гранулоциты, плазматические, тучные клетки, фибробласты и дендритические клетки, сосуды.

HRS играют ведущую роль в формировании клеточного микроокружения, вызывают миграцию клеток из периферической крови и стимулируют их пролиферацию на месте.

Клетки микроокружения, особенно макрофаги и тучные клетки стимулируют миграцию и пролиферацию остальных клеточных элементов

Наиболее важную роль в микроокружении играют Т-лимфоциты, в число которых входят Th клетки, T_{regs}, CTLs. Th и T_{regs} способствуют выживанию HRS. Tregs препятствуют разрушению HRS CTLs и NK


Eosinophil
Attraction through secretion of eotaxin and CCL5
CD30L
Attraction through secretion of IL-5, CCL5 and CCL28
Mast cell
Attraction through secretion of CCL5
Fibroblast
CD30
CD30L
CD4+ TH cell
Stimulation by secretion of TNFα and TGFβ
CD30
CD54
CD18 or CD11A
CD40
CD40L
MHC II
TCR
CD80
CD28
HRS cell
Inhibition through PD1L and secretion of IL-10, TGFβ, galectin 1
PD1L
BCMA
Attraction through secretion of TARC, CCL5 and CCL22
TRKA
PD1
APRIL
Attraction through secretion of TARC, CCL5, CCL20 and CCL22
Granulocyte
CD8+ TC cell
Expansion stimulated by galectin 1
TRKA stimulation through NGF secretion
Inhibition through secretion of IL-10
CD4+ TReg cell

Микроокружение
Опухолевая клетка
Иммунофенотип

Спасибо за внимание