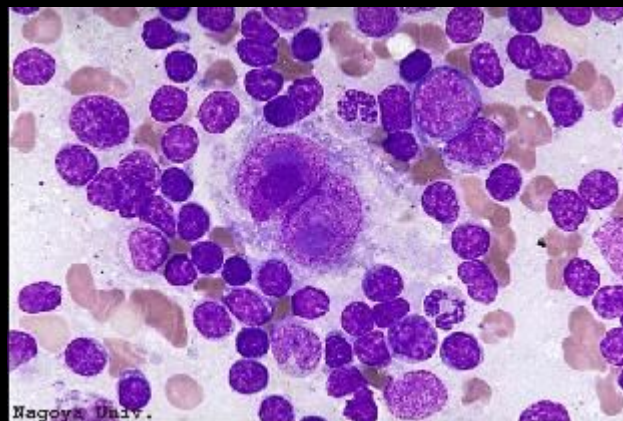
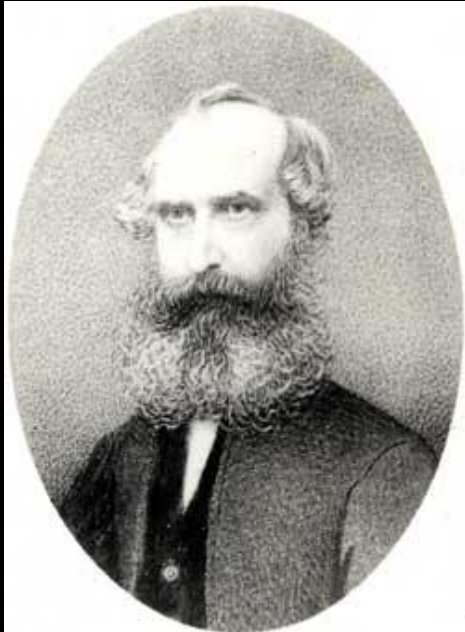


Крымский государственный медицинский университет
им. С.И. Георгиевского
Кафедра патологической анатомии



БОЛЕЗНЬ ХОДЖКИНА



Английский врач Thomas Hodgkin в 1832 г. на заседании Медицинского и Хирургического общества Лондона представил обзор литературы и сообщил о 7 случаях странного заболевания лимфатической системы, которую он предложил выделить в особую нозологическую форму. При дальнейшем тщательном изучении морфологических препаратов оказалось возможным только 3 случая отнести к данному заболеванию. Однако это дало сильный толчок исследованиям клиники и морфологии изменений лимфатической системы и положило начало учению о лимфомах, которые вместе с лейкозами составляют сейчас группу опухолей кроветворной и лимфоидной ткани.

Именем Ходжкина в 1856 г. По предложению S.Wilks была названа одна из самых распространенных опухолей лимфатической системы. Лишь в 1904 г. на VII съезде немецких патологов болезнь Ходжкина получила еще и название лимфогранулематоз. До сих пор в англоязычных странах это заболевание называют болезнью Ходжкина, в странах Восточной Европы - лимфогранулематозом.

Название «лимфогранулематоз», предложенное в то время, когда взгляды на этиологию заболевания еще не установились, не отражает сейчас природы процесса и может быть подвергнуто обоснованной критике. К. Sternberg (1898), предложивший это название, хотел придать ему сходство со словом «туберкулез», так как рассматривал болезнь Ходжкина как туберкулез лимфатического и гемопоэтического аппаратов, своеобразно протекающий с симптомами «псевдолейкемии».

Поскольку в настоящее время доказана лимфоидная природа клеток Березовского-Штернберга, используется термин лимфома Ходжкина, который предпочтительнее, чем термин «лимфогранулематоз», поскольку в литературе и классификациях закрепилось практически значимое подразделение лимфом на ходжкинские и неходжкинские.

НЕМНОГО ИСТОРИИ...

Доказательства опухолевой природы лимфогранулематоза

- Главные доказательства были получены в результате цитогенетических и культуральных исследований. Первые показали, что характерные своеобразные гигантские клетки лимфогранулематоза – клетки Березовского-Штернберга (Штернберга-Рида) – обладают свойствами анеуплоидии, вторые засвидетельствовали их клоногенность.
- На основании множества данных теперь принято считать, что клетка Березовского-Штернберга, является одной из форм опухолевой клетки при лимфогранулематозе, обладает свойствами малигнизированной клетки: анеуплоидией, сочетающейся со структурными изменениями хромосом, гетеротрансплантательностью, способностью к пролиферации.

Происхождение клеток Березовского - Штернберга

- Результаты исследования клеточных маркеров и фагоцитарной активности, реакция окрашивания на неспецифическую эстеразу и способность к экскреции лизоцима указывают на то, что многоядерные клетки Березовского-Штернберга и одноядерные Ходжкина возникают из клеток системы мононуклеарных фагоцитов.

Общая характеристика лимфомы Ходжкина

- Для лимфомы Ходжкина (ЛХ) в целом характерны следующие клинико-морфологические особенности:
- 1) ЛХ в основном первично поражает лимфатические узлы, чаще в области шеи;
- 2) манифестация заболевания чаще происходит в молодом возрасте;
- 3) одноядерные опухолевые клетки (Ходжкина) и многоядерные (Березовского-Штернберга / Рид-Березовского-Штернберга) чаще относительно немногочисленны, расположены в полиморфном реактивном и фоновом клеточном инфильтрате;
- 4) обычно опухолевые клетки окружены Т-лимфоцитами в виде розеток.
- Среди всех лимфом ЛХ составляет около 25-30% и в отличие от неходжкинских лимфом ее частота с годами значимо не меняется.

Гистологическая классификация болезни Ходжкина

/* RS – клетка Рида–Штернберга/

| Гистологическая Частота подгруппа % | Патология | | Прогноз |
|---------------------------------------|----------------------------------|--|---------------|
| | RS* | Другая | |
| С преобладанием 2-10 лимфоцитов | Редко | Преобладают лимфоциты с нормальным внешним видом | Отличный |
| Нодальный склероз 40-80 | Частые «лакуны» | Лимфоидные узелки, коллагеновые ленты | Очень хороший |
| Смешанная 20-40 насыщенность клетками | Много-численные | Полиморфный инфильтрат | Хороший |
| Лимфоцитное истощение 2-15 | Многочисленные, часто аномальные | Бедность лимфоцитами, плеоморфизм, фиброз | Плохой |

В результате исследований в последние 20 лет установлено, что лимфома Ходжкина представлена двумя вариантами, которые отличаются биологическими, клиническими, морфологическими и иммунофенотипическими особенностями: классический вариант и нодулярный тип лимфоидного преобладания. Основные первичные клинические отличия приведены в таблице 1.

Для стадирования заболевания в настоящее время используется схема, приведенная в таблице 2.

Основные клинические отличия классической лимфомы Ходжкина и нодулярного типа лимфоидного преобладания

| Признак | Нодулярное лимфоидное преобладание | Классический вариант |
|---------------------------|------------------------------------|----------------------|
| Возраст | молодой, унимодальный | бимодальный |
| Пол | М в 60% | М в 70% |
| Локализация | периферическая | шея, средостение |
| Стадия на момент диагноза | I | Часто II или III |
| В-симптомы | редко | в 40% |
| Течение | вялое | более агрессивное |

Стадии лимфомы Ходжкина

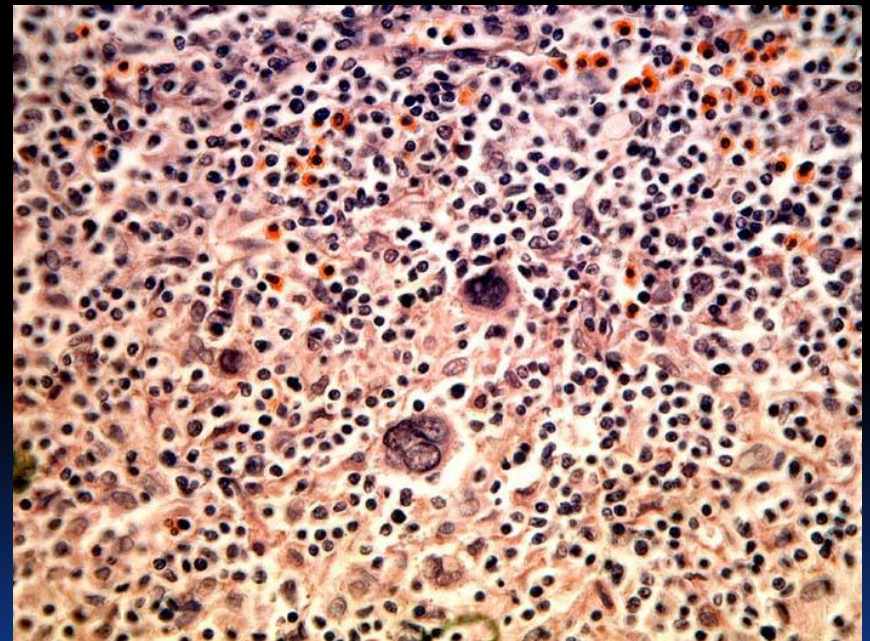
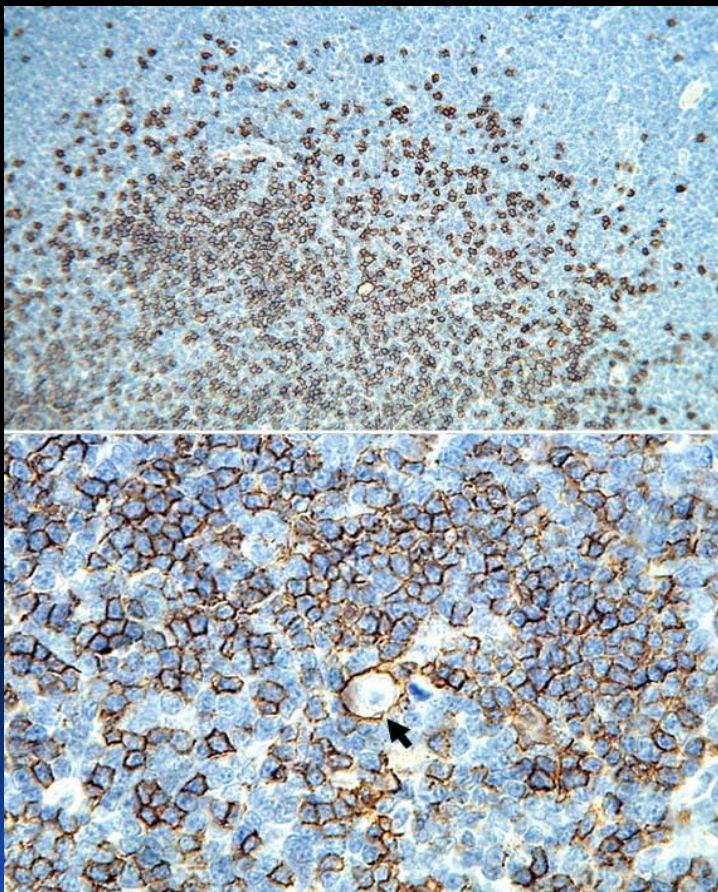
| Стадия | Определение |
|--------|--|
| I | Поражение лимфоидных структур одного региона |
| II | Поражение двух или большего числа лимфоидных структур с одной стороны от диафрагмы |
| III | Поражение лимфоидных структур с двух сторон от диафрагмы III ₁ с поражением или без поражения селезенки, портальных или чревных лимфоузлов III ₂ с поражением парааортальных, подвздошных или мезентериальных лимфоузлов |
| IV | Поражение экстранодальных структур |

Нодулярное лимфоидное преобладание

- Синонимами данного варианта являлись: парагранулема Ходжкина, лимфома Ходжкина с преобладанием лимфоцитов и/или гистиоцитов.
- Нодулярное лимфоидное преобладание (ЛХНЛП) является редким вариантом ЛХ, чаще встречается в молодом возрасте, течет вяло, поддается лечению. Преимущественно поражаются шейные, подмышечные и паховые лимфатические узлы. Прогноз при стадиях I – II хороший; 10-летняя выживаемость составляет более 80%. В 3 – 5% случаев может произойти трансформация в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому.
- ЛХНЛП часто сочетается с картиной прогрессирующей трансформации реактивных центров, обнаруживаемой в тех же лимфатических узлах. Характеристика данного изменения в связи с дифференциальной диагностикой будет дана ниже.
- Морфологическим субстратом являются опухолевые клетки, получившие название L&H (лимфоцитарный (L) и/или гистиоцитарный (H) вариант клеток Березовского-Штернберга), а при многодольчатой структуре ядер - «rings» (воздушная кукуруза) клетки.
- Опухоль имеет В-клеточную природу.

CD20 – позитивные клетки нодулярной структуры при нодулярном лимфоидном преобладании лимфомы Ходжкина: среди малых В-лимфоцитов нодуля единичная L&H клетка (нижняя микрофотография, на стрелке)

L&H клетка



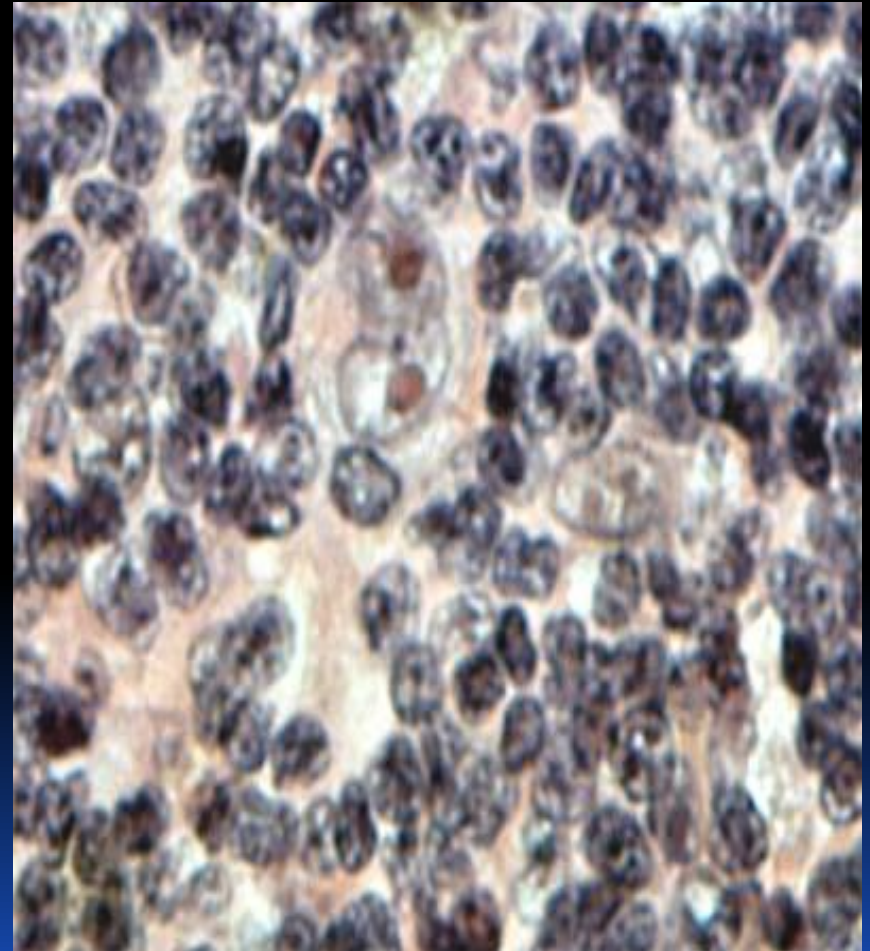
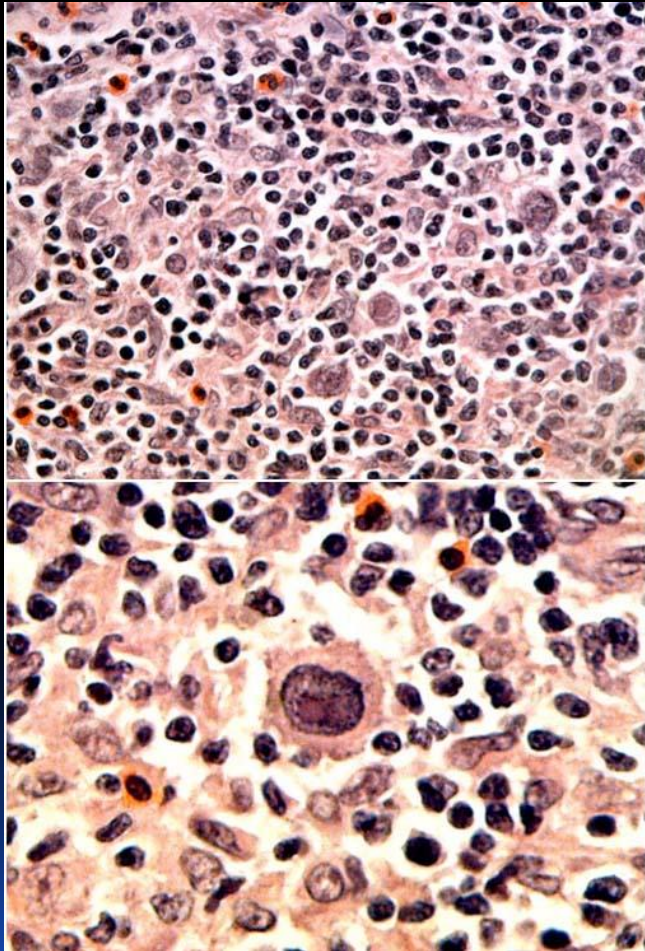
Морфология

- Структура лимфоузлов частично или полностью нарушена за счет нодулярной, реже нодулярно-диффузной или диффузной клеточной пролиферации. Клеточный состав представлен преимущественно малыми В-лимфоцитами (рис. 1), гистиоцитами, эпителиоидными гистиоцитами и разрозненно расположенными опухолевыми L&H клетками. Последние отличаются крупными размерами, в большинстве случаев содержат одно складчатое или многодольчатое светлое ядро с тонкодисперсным хроматином и многочисленными ядрышками, которые меньшего диаметра, чем в классических клетках Березовского-Штернберга, расположены у ядерной мембраны. Иногда L&H клетки могут иметь резко перекрученные ядра и напоминать плеоморфный тип клеток Березовского-Штернберга. Фоновый Т-клеточный инфильтрат менее насыщен, чем при классической ЛХ, лимфоциты формируют розетки вокруг опухолевых клеток (рис. 3). В нодулярных структурах характерна выраженная гиперплазия фолликулярных дендритных клеток, выявляемых иммуногистохимически по экспрессии CD21. Эозинофилы нехарактерны.

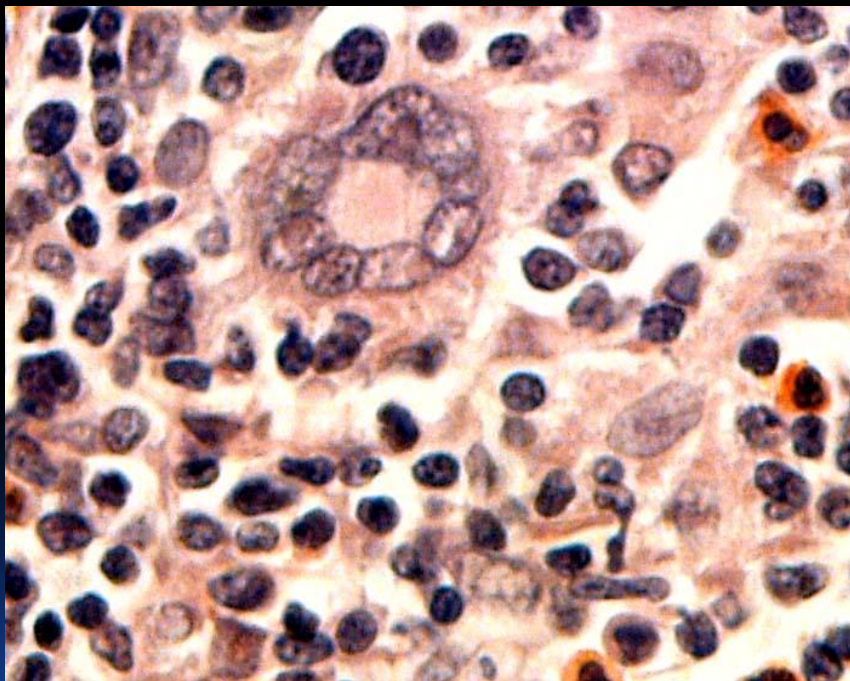
Классический вариант лимфомы Ходжкина

- При классическом варианте ЛХ чаще поражаются шейные лимфоузлы, затем медиастинальные, подмышечные, парааортальные. Имеется высокая степень ассоциации с инфекцией вирусом Эпштейна-Барр.
- Морфологическим субстратом лимфомы Ходжкина являются опухолевые элементы – клетки Березовского-Штернберга (Б-Ш). Это крупные (20-30 мкм) клетки с дву- или многодольчатым ядром или дву- или многоядерные. Ядра с четкой ядерной мембраной, гомогенным тонкодисперсным хроматином, характерными крупными, иногда оксифильными ядрышками, **которых должно быть не менее двух**. Вокруг ядра обнаруживается зона просветления (гало). Двухядерные клетки часто имеют зеркально расположенные ядра. Кроме типичных (диагностических) клеток Б-Ш могут встречаться многоядерные клетки с расположением ядер в виде подковы или венка – плеоморфные клетки, сморщенные (мумифицированные) клетки и так называемые лакунарные клетки. Они образуются за счет артефициального сморщивания цитоплазмы при фиксации, за счет чего образуется перицеллюлярное просветление (лакуна).
- Одноядерный вариант клеток носит название клеток Ходжкина.
- Наиболее частым гистологическим вариантом (до 60%) является нодулярный склероз, затем смешанно клеточный вариант (около 30% случаев ЛХ), редко встречаются варианты с большим количеством лимфоцитов и с истощением лимфоидной ткани (не более 10% случаев).

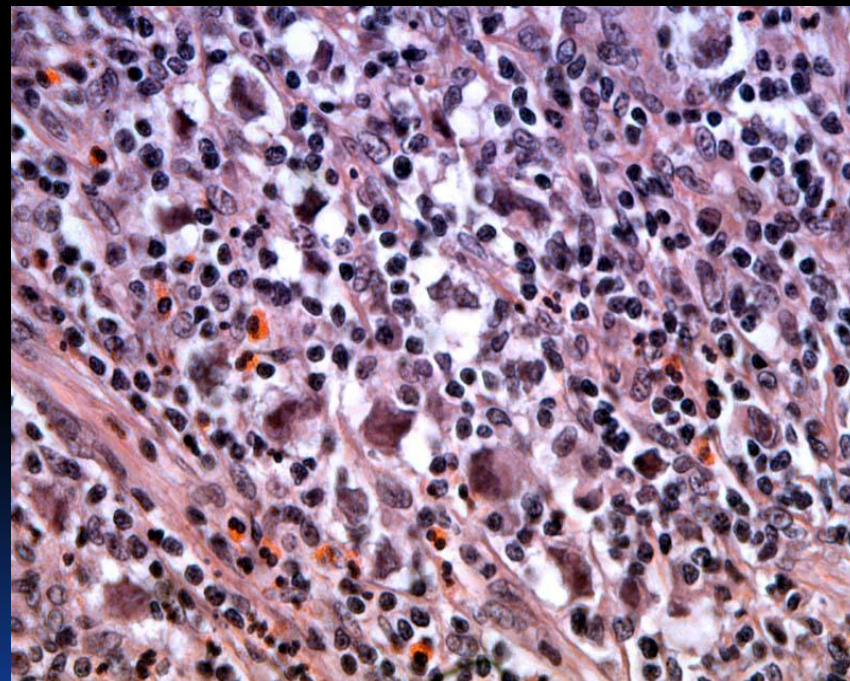
Клетки Ходжкина и Березовского-Штернберга (диагностические)



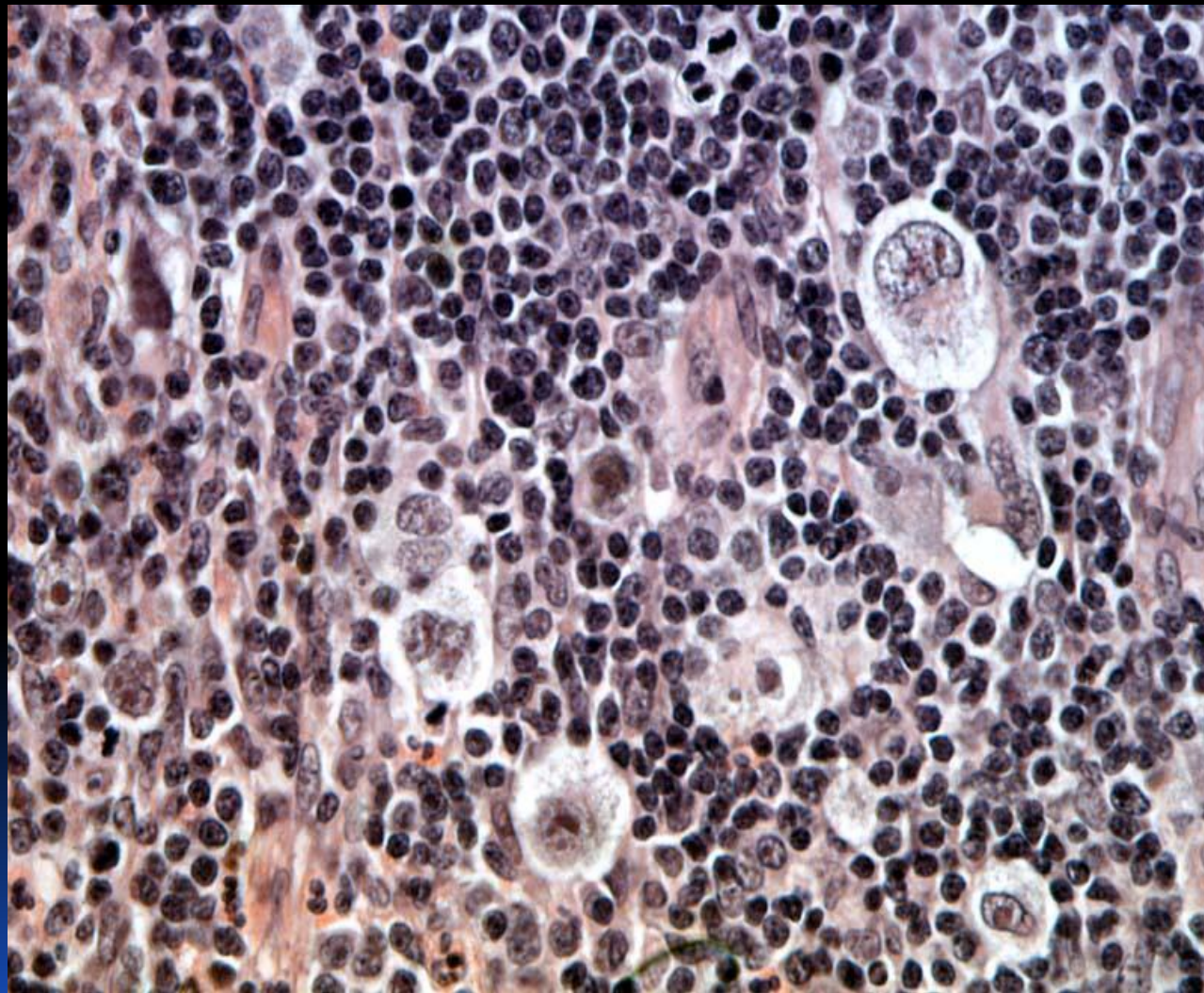
Плеоморфный вариант клетки
Березовского-Штернберга



Мумифицированные (темные
гомогенные) клетки



Варианты лакунарных клеток

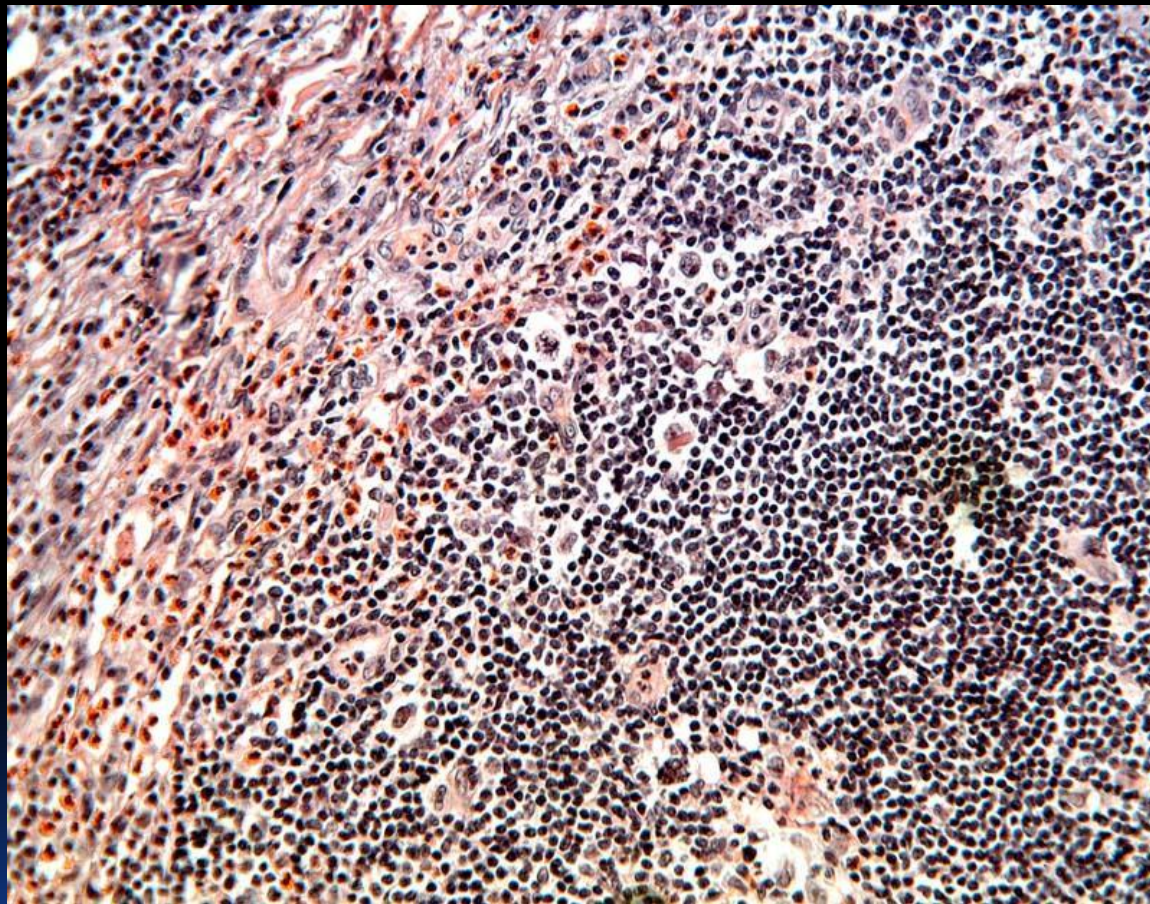


Нодулярный склероз

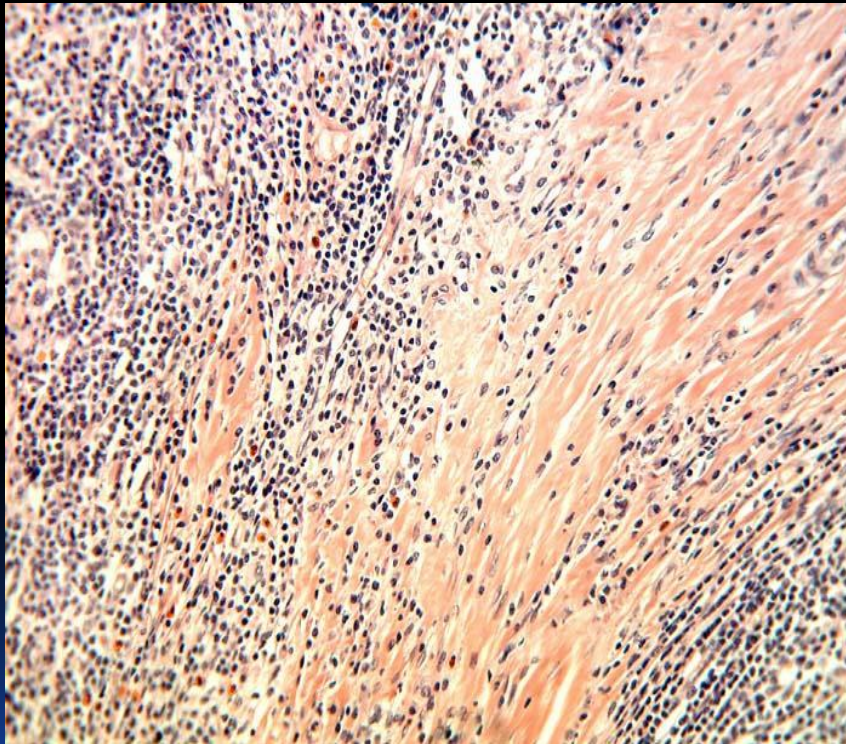
характеризуется диффузным или очаговым поражением лимфатического узла, капсула утолщена. В толще узла образуются фиброзные прослойки в виде колец или арок, окружающих нодулярные структуры, содержащие клетки Б-Ш. Последние часто имеют строение лакунарных.

Реактивный и воспалительный инфильтрат представлен малыми лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами, нейтрофилами, гистиоцитами. Пропорция между клетками в пределах узла полиморфная. При росте опухолевых клеток пластами картину характеризуют как синцитиальный вариант. Часто встречаются очаги некрозов.

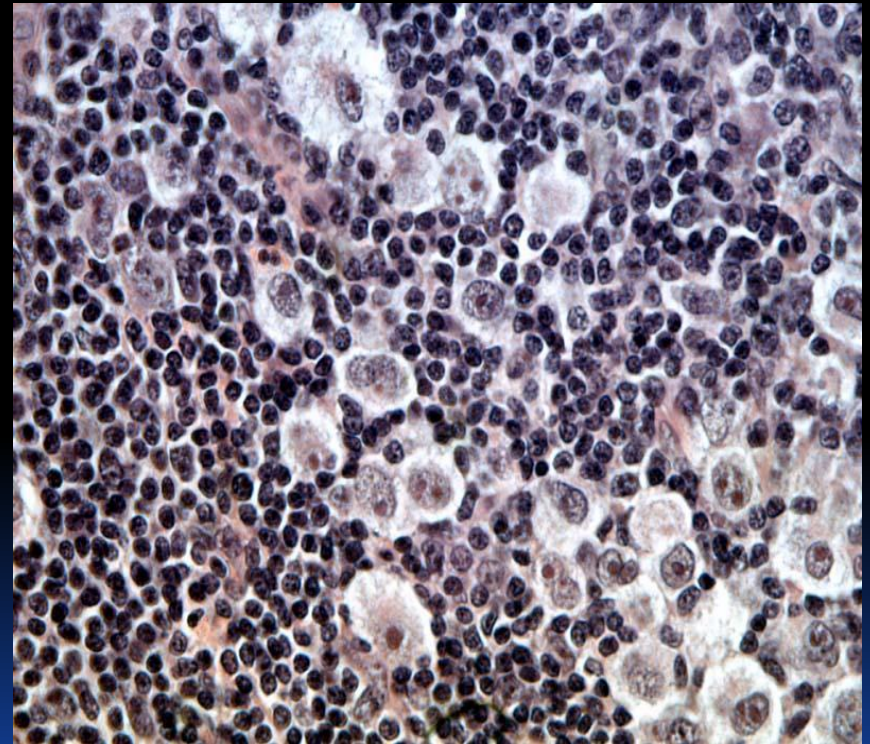
К начальной форме поражения лимфоузлов относят «клеточную фазу нодулярного склероза». При ней опухолевые клетки располагаются в расширенной мантийной зоне, склонны к синцитиальному росту. Вокруг них и в межфолликулярной зоне формируется широкий воспалительно-реактивный инфильтрат.



Арочные и кольцевидные фиброзные
поля при нодулярном склерозе



Синцитиальный рост клеток типа
Ходжкина; «клеточная фаза нодулярного
склероза»

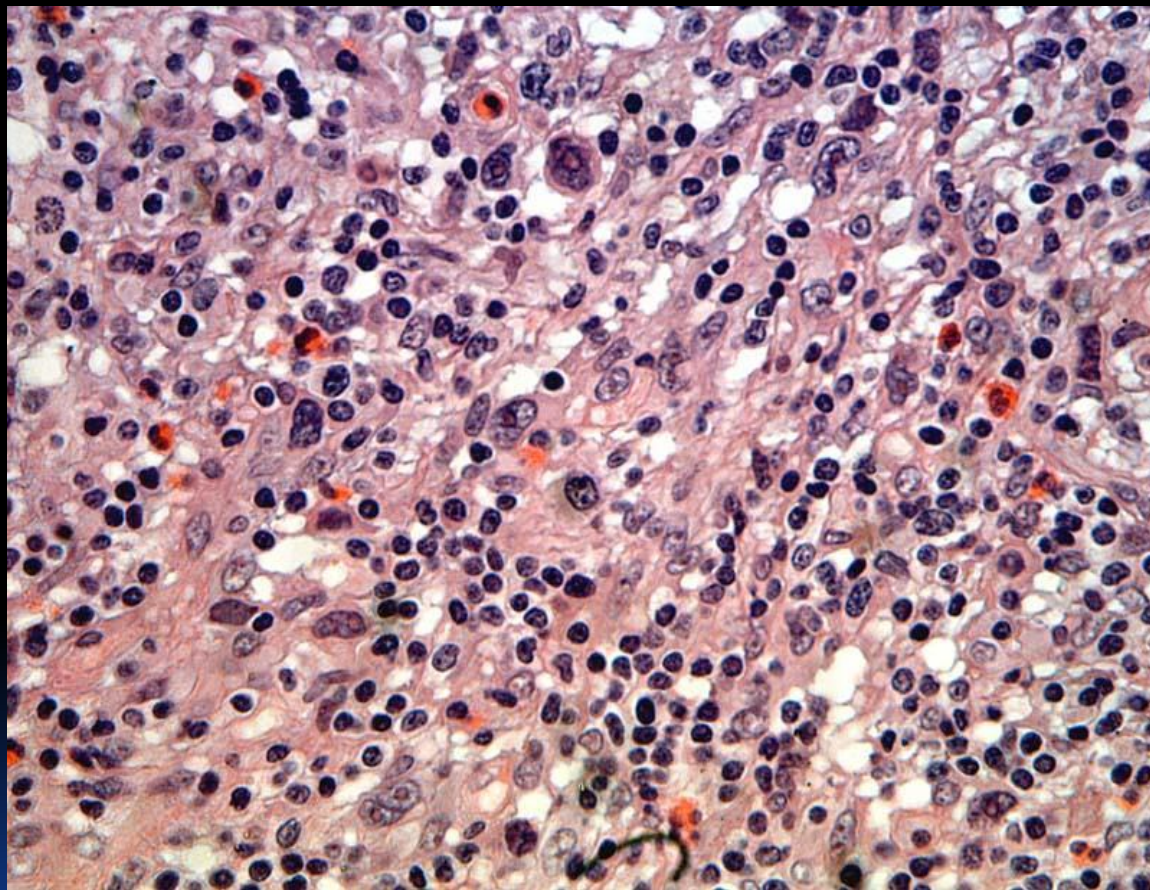


Смешанноклеточный вариант

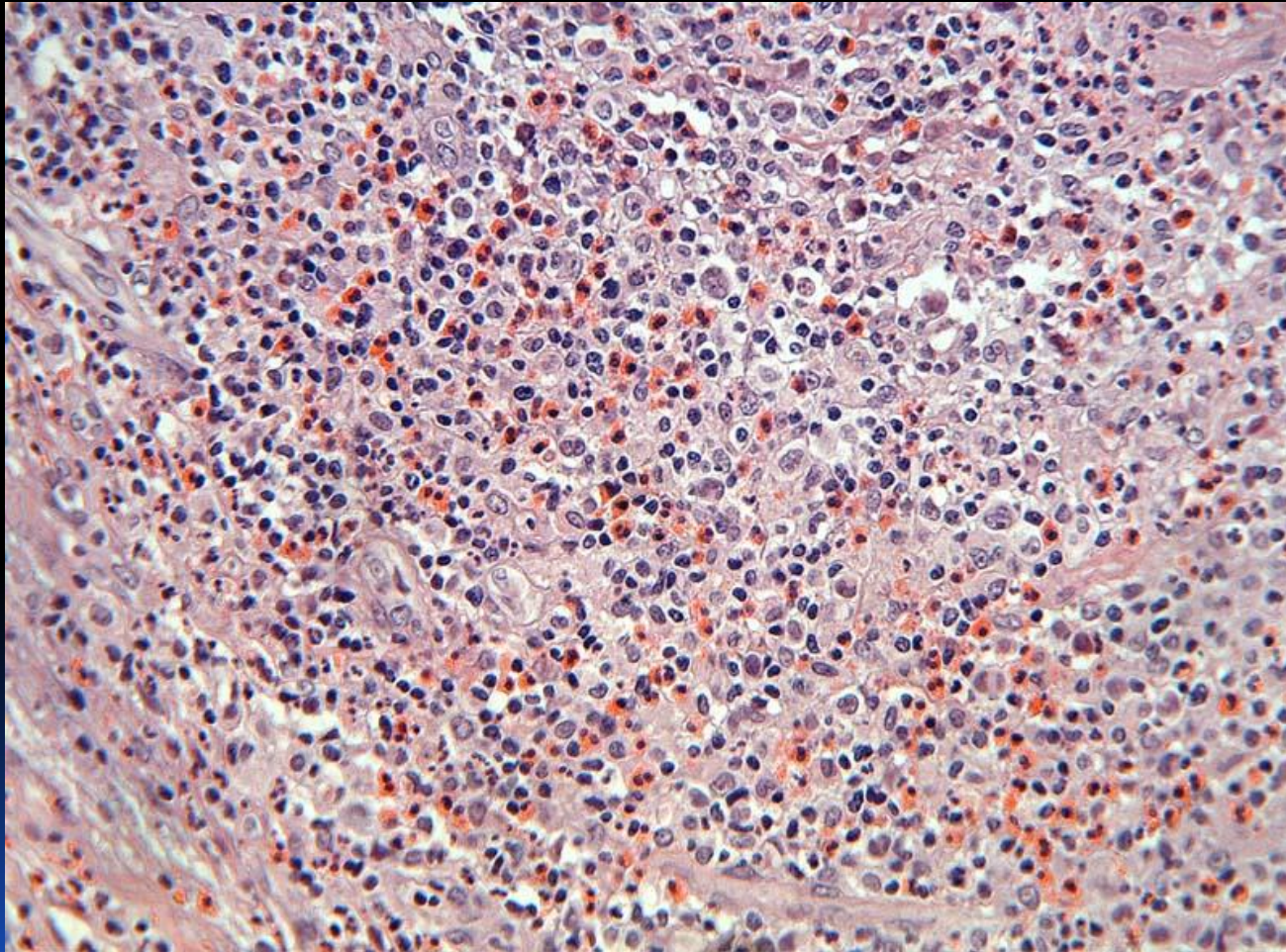
ткань лимфатического узла частично или полностью замещена диффузным клеточным инфильтратом из клеток Б-Ш, лимфоцитов, плазмочитов, гистиоцитов эозинофилов, нейтрофилов и фибробластов.

Клетки Б-Ш могут иметь нетипичное строение. Количество эозинофилов варьирует от единичных до крупных скоплений с формированием структур типа «эозинофильных абсцессов».

Наблюдаются скопления эпителиоидных гистиоцитов, очаги некрозов и фиброза, но без формирования кольцевидных и арочных структур.



Обильное количество эозинофилов с очагами по типу «эозинофильных микроабсцессов» при смешанноклеточном варианте лимфомы Ходжкина

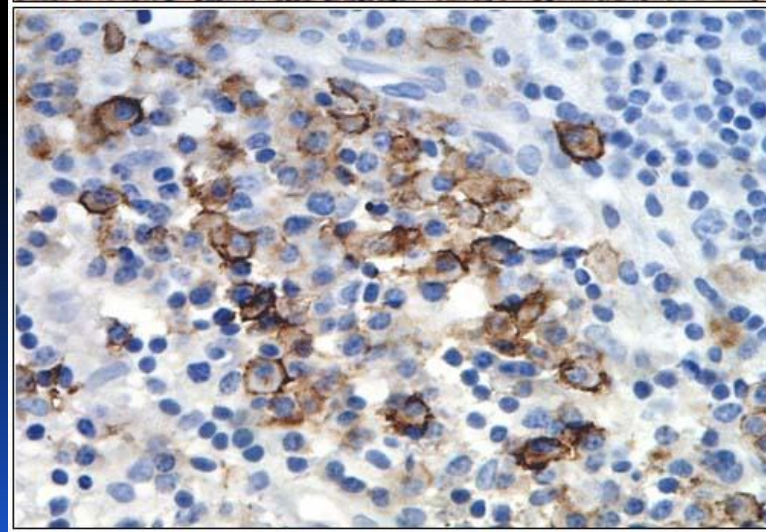
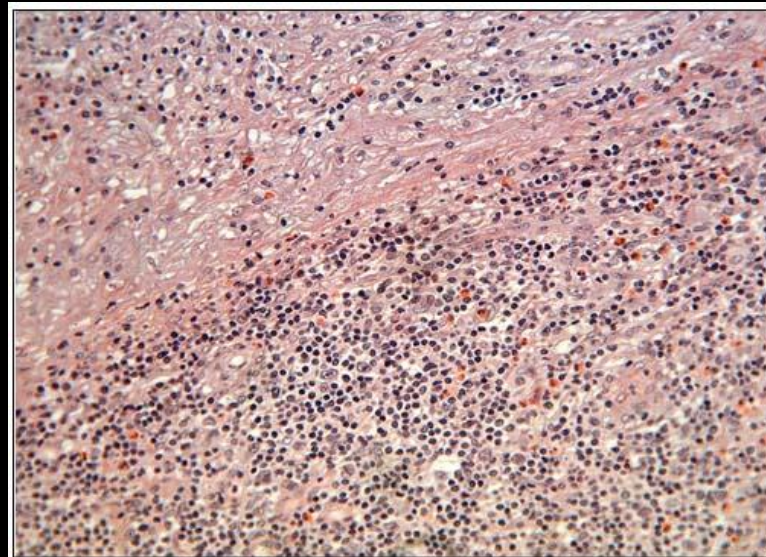


Вариант с истощением лимфоидной ткани (саркома Ходжкина)

имеют 1-2 гистологические разновидности в зависимости от типа фиброза.

При **диффузном фиброзе** стромальный компонент преобладает над клеточным при малом количестве лимфоцитов. Характерны отложения эозинофильных аморфных белковых масс (диспротеиноз). Как опухолевых, так и неопухолевых элементов мало.

При **ретикулярном варианте** клеточные элементы резко преобладают над стромальными. Наблюдается диффузный рост клеток Б-Ш плеоморфного типа, диагностических клеток и клеток Ходжкина. В различном количестве имеются реактивные клетки: лимфоциты, плазмциты, гистиоциты и эозинофилы.



Вариант с большим количеством лимфоцитов

- встречается редко, диагностические клетки Б-Ш редки. В основном обнаруживаются клетки Ходжкина. Гранулоциты редки или вовсе отсутствуют. Малые лимфоциты располагаются диффузно или в виде фолликулов с редуцированными реактивными центрами и широкой мантией, в которой содержатся опухолевые клетки.

Ориентировочные гистологические отличия
вариантов классической лимфомы Ходжкина

| Вариант | Малые лимфоциты | Эозинофилы | Плазмоциты | Коллагеновые волокна | Белковые депозиты | Клетки Б-Ш |
|---------|-----------------|------------|------------|----------------------|-------------------|------------|
| НС | + / +++ | + | + | + / +++ | + | + |
| СК | ++ / +++ | + / +++ | + | - | ++ | ++ / +++ |
| ЛИ | - / + | + / ++ | + / ++ | +++ | ++++ | ++ / +++ |
| БКЛ | +++ | - | - | - | - | + |

Дифференциальная диагностика ЛХ

- проводят как между вариантами, так и со следующими опухолевыми и неопухолевыми процессами:
- 1. Прогрессирующая трансформация реактивных центров.
- 2. Диффузная гиперплазия ткани лимфатического узла.
- 2. ДБКЛ богатая Т-лимфоцитами и/или гистиоцитами.
- 3. Т-клеточные лимфомы.
- 4. Анапластическая крупноклеточная лимфома.

Дифференциальная

диагностика ЛХ

Прогрессирующий процесс трансформации реактивных центров является выраженным проявлением реактивной гиперплазии. Происходит стирание границы между реактивными центрами и зоной мантии. В лимфатическом узле формируются крупные фолликулярные (нодулярные) структуры из малых лимфоцитов, малочисленных centrocytes и centroblasts, реактивные центры уменьшаются. Они крупнее, чем реактивные фолликулы с реактивными центрами и опухолевые фолликулы при фолликулярной лимфоме. Рисунок лимфоузла стерт частично, наряду с трансформированными фолликулами, под малым увеличением или при просмотре препарата без микроскопа выглядящими как более темные округлые структуры, имеются обычные реактивные фолликулы со светлыми центрами (рис. 52). Прогрессирующая трансформация реактивных центров может быть как сугубо доброкачественным процессом, так и сопоставлять лимфоме Ходжкина с нодулярным лимфоидным преобладанием. Поэтому при наличии всех признаков прогрессирующей трансформации реактивных центров и L&H клеток рекомендуется расценивать процесс как сосуществование нодулярного лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина и прогрессирующей трансформации реактивных центров.

- Диффузная гиперплазия ткани лимфатического узла, которая может симулировать ЛХ, может наблюдаться при:
 - 1) вирусных лимфаденитах (инфекционный мононуклеоз, краснуха, корь), при которых наблюдается иммунобластная реакция;
 - 2) гранулематозных эпителиоидно-клеточных лимфаденитах;
 - 3) диффузной эпителиоидно-клеточной пролиферации, наблюдаемой при паразитарных поражениях лимфоузлов (гистоплазмоз, токсоплазмоз, лейшманиоз, эхинококкоз, дирофиляриоз и некоторые другие).
- Не исключены ситуации дифференциальной диагностики с саркоидозом, поскольку ЛХ редко, но может иметь гистологическую картину саркоидного поражения.
- Дифференциальная диагностика лимфомы Ходжкина и других лимфом имеет первостепенное значение для лечения. Однако в настоящее время убедительно показана генетическая связь ЛХ с нодулярным лимфоидным преобладанием и ДБКЛ в виде возможного единого предшественника фолликулярного происхождения, а также следующей трансформации: НЛПЛХ с фолликулярным ростом – НЛПЛХ с диффузным характером роста – ДБКЛ богатая Т-лимфоцитами .
- Современная диагностика лимфом представляет собой сложную задачу, для решения которой формальной гистологической оценки недостаточно. Необходим учет клинической информации, проведение широкой дифференциальной диагностики, в абсолютном большинстве случаев **обязательное использование иммуногистохимических методов**, а в ряде случаев и цитогенетических.

Клинические проявления

- Обычно представлена бессимптомным увеличением лимфатического узла или аденопатией, сочетающейся с лихорадкой, ночной потливостью, потерей массы тела и, иногда, зудом. Медиастинальная аденопатия (обычно при нодулярной, склерозирующей подгруппе болезни Ходжкина) может вызывать кашель.
- Встречаются синдром обструкции верхней полой вены или компрессия спинного мозга.
- Иногда в патологический процесс вовлечены костный мозг, печень и другие органы, особенно при прогрессировании болезни.
- *У детей лимфогрануломатоз наблюдается во всех возрастных группах, но крайне редко – до одного года. Пик заболеваемости приходится на дошкольный возраст – 3–6 лет, второй пик – на 12–14 лет. Мальчики болеют в два раза чаще, чем девочки. Учеными доказан семейный характер заболевания.*

Лечение

- Лечение больных болезнью Ходжкина в 50-80 % случаев оказывается радикальным, если применяют лучевую терапию, комбинированную химиотерапию или сочетание этих методов. Лечение проводят опытные клиницисты в центрах с соответствующим оборудованием. Лечение и прогноз зависят от стадии и типа клеток. В основном, больных I и II стадий лечат, применяя лучевую терапию, а при III и IV стадиях — химиотерапию. Однако схемы лечения различны и применяют сочетания радио- и химиотерапии.



Спасибо за внимание!