

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 31.01.2023
Принята к печати 20.02.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-156-164

Прогрессивная трансформация герминативных центров или нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием? Вопросы дифференциальной диагностики на примере клинического случая

М.А. Сенченко, Д.С. Абрамов, Н.В. Мякова, Д.М. Коновалов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Сенченко Мария Анатольевна, аспирант, младший научный сотрудник отделения патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: mariya.senchenko@fccho-moscow.ru

Прогрессивная трансформация герминативных центров (ПТГЦ) – доброкачественная реактивная лимфаденопатия, которая может быть самостоятельным заболеванием или возникать ассоциированно с другими лимфомами, самым частым вариантом из которых является нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием (НЛХЛП). На сегодняшний день окончательно не выяснено, как взаимосвязаны между собой ПТГЦ и НЛХЛП, несмотря на обилие представленных работ на эту тему. ПТГЦ может предшествовать НЛХЛП, возникать с ней синхронно или развиваться после проведенного курса терапии у пациентов с НЛХЛП. Несмотря на схожие клинико-морфологические признаки, подход к лечению и ведению пациентов отличается. В случае НЛХЛП одной из терапевтических опций является проведение химиотерапии, что не показано для пациентов с ПТГЦ. В настоящей статье представлен клинический случай парциального поражения лимфатического узла НЛХЛП, ассоциированной с ПТГЦ, на примере которого будут рассмотрены основные вопросы дифференциальной диагностики ПТГЦ и НЛХЛП. Пациент и его законные представители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: прогрессивная трансформация герминативных центров, нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием, лимфомы, дети

Сенченко М.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 156–64. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-156-164

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 31.01.2023
Accepted 20.02.2023

Progressive transformation of germinal centers or nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma? Issues of differential diagnosis: a clinical case

M.A. Senchenko, D.S. Abramov, N.V. Myakova, D.M. Kononov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Progressive transformation of germinal centers (PTGC) is a benign reactive lymphadenopathy, which can be an independent disease or occur in association with other lymphomas, the most common variant of which is nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL). To date, it has not been definitively clarified how PTGC and NLPHL are interconnected, despite the abundance of works presented on this topic. PTGC may precede NLPHL, occur synchronously with it, or develop after a course of therapy in patients with NLPHL. Despite similar clinical and morphological features, the approach to the treatment and management of patients is different. In the case of NLPHL, one of the therapeutic options is chemotherapy, which is not used in patients with PTGC. This article presents a clinical case of partial lymph node lesion of NLPHL associated with PTGC, on the example of which the main issues of differential diagnosis of PTGC and NLPHL will be considered. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: progressive transformation of germinal centers, nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma, lymphomas, children

Senchenko M.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (1): 156–64. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-156-164

Correspondence:
Maria A. Senchenko, a postgraduate student, a junior researcher at the Department of Pathology of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: mariya.senchenko@fccho-moscow.ru

Прогрессивная трансформация герминативных центров (ПТГЦ) – это реактивная гиперплазия лимфоидной ткани с преимущественным поражением периферических лимфатических узлов (ЛУ), которая клинически проявляется безболезненной лимфаденопатией и чаще встречается у лиц мужского пола [1–5]. Согласно данным Hansmann и соавт., распространенность ПТГЦ составляет до 4% среди пациентов, которым была выполнена эксцизионная биопсия по поводу длительно текущей лимфаденопатии [5].

Во многих работах была отмечена частая ассоциация ПТГЦ с лимфомами, особенно с нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоцитарным преобладанием (НЛХЛП). ПТГЦ может предшествовать НЛХЛП, возникать синхронно в пределах одной биопсии или развиваться после перенесенной НЛХЛП. Но в большинстве случаев ПТГЦ является самостоятельным заболеванием и возникает у прежде здоровых людей [2, 4–6].

Схожесть клинико-морфологической картины ПТГЦ и НЛХЛП, а также возможность одновременного развития в пределах одной биопсии приводят к определенным диагностическим трудностям и, следовательно, возможным диагностическим ошибкам, что влечет за собой неправильную тактику ведения пациента.

Таким образом, учитывая важность правильного окончательного диагноза, а также частую ассоциацию представленных нозологических форм, в данной работе будут рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики ПТГЦ и НЛХЛП на примере клинического случая ребенка 17 лет с парциальным поражением ЛУ НЛХЛП на фоне предшествующей ПТГЦ. Пациент и его законные представители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик, 17 лет, обратился к участковому врачу с жалобами на увеличение шейных ЛУ в течение года. При проведении ультразвукового исследования было выявлено увеличение задне-шейного ЛУ слева до 2,5 см и надключичного ЛУ слева до 3,5 см. Также были проведены ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, по результатам которых патологии выявлено не было. После консультации гематолога было рекомендовано проведение эксцизионной биопсии шейно-надключичных ЛУ слева в целях исключения/подтверждения лимфопролиферативного заболевания.

При гистологическом исследовании ЛУ был покрыт тонкой склерозированной соединительнотканной капсулой, его структура на большом протяжении была сохранена, определялись многочисленные различного размера вторичные лимфоидные фолликулы с активными герминативными центрами. Фокально просматривались крупные нодулярные структуры с нарушенной гистоархитектоникой герминативных центров, часть нодулей имели четкую округлую форму с хорошо различимыми краями (*рисунок 1В*). Отдельные нодули не имели четких границ и плавно сливались с окружающими междулярными/парафолликулярными пространствами (*рисунок 1А*).

Клеточный состав нодулярных структур с хорошо различимыми границами был представлен мелкими лимфоцитами, среди которых определялись дискретно расположенные единичные крупные клетки с типичной морфологией центробластов (*рисунок 1Г*), клетки имели везикулярные ядра и мелкие эозинофильные ядрышки, скудную эозинофильную цитоплазму. Общая гистологическая картина была характерна для ПТГЦ.

Крупные нодулярные структуры со стертыми, плавно переходящими и сливающимися с междулярными/парафолликулярными пространствами границами, имели в своем составе мелкие лимфоциты и единичные крупные клетки с признаками атипии, морфологически схожие с центробластами, также просматривались крупные клетки с морфологией *Россоgn cell*, что является характерным для НЛХЛП (*рисунок 1Б*).

При проведении иммуногистохимического (ИГХ) исследования с анти-CD20, BCL2 часть нодулей также имели четкие границы (*рисунок 2Г, Е*), в других определялись размытые края (*рисунок 2А, В*). Клеточный состав нодулярных структур был представлен преимущественно мелкими CD20/IgD-позитивными В-лимфоцитами, отмечалось повышение количества CD3/PD1-позитивных фолликулярных Т-хелперов и их хаотичное расположение в сравнении с вторичными лимфоидными фолликулами, в которых фолликулярные Т-хелперы располагались преимущественно на границе зоны мантии и герминативного центра (*рисунок 3А, Г*). В нодулях со стертыми границами отмечалась тенденция к формированию розеточных структур фолликулярными Т-хелперами вокруг атипичных крупных клеток (*рисунки 2Б, 3А*).

При проведении ИГХ-исследования с анти-CD23 были выявлены единичные резидуальные волокна фолликулярной дендритной сети (ФДК) в пределах нодулярных структур, тогда как в реактивных вторичных лимфоидных фолликулах определялась компактная сеть ФДК (*рисунок 3Б, Д*).

Крупные клетки внутри нодулярных структур были позитивны с анти-CD20, CD79a, PAX-5, OCT2, BOB1, отсутствовала экспрессия EMA, EBER. Отмечалась более яркая экспрессия OCT2/BOB1 крупными клетками с признаками атипии в сравнении с мелкими реактивными В-лимфоцитами.

При реакции с анти-CD38 были выявлены немногочисленные плазматические клетки, которые коэкспрессировали преимущественно IgG, единичные клетки коэкспрессировали IgG4, соотношение IgG/IgG4 составило около 5–10%.

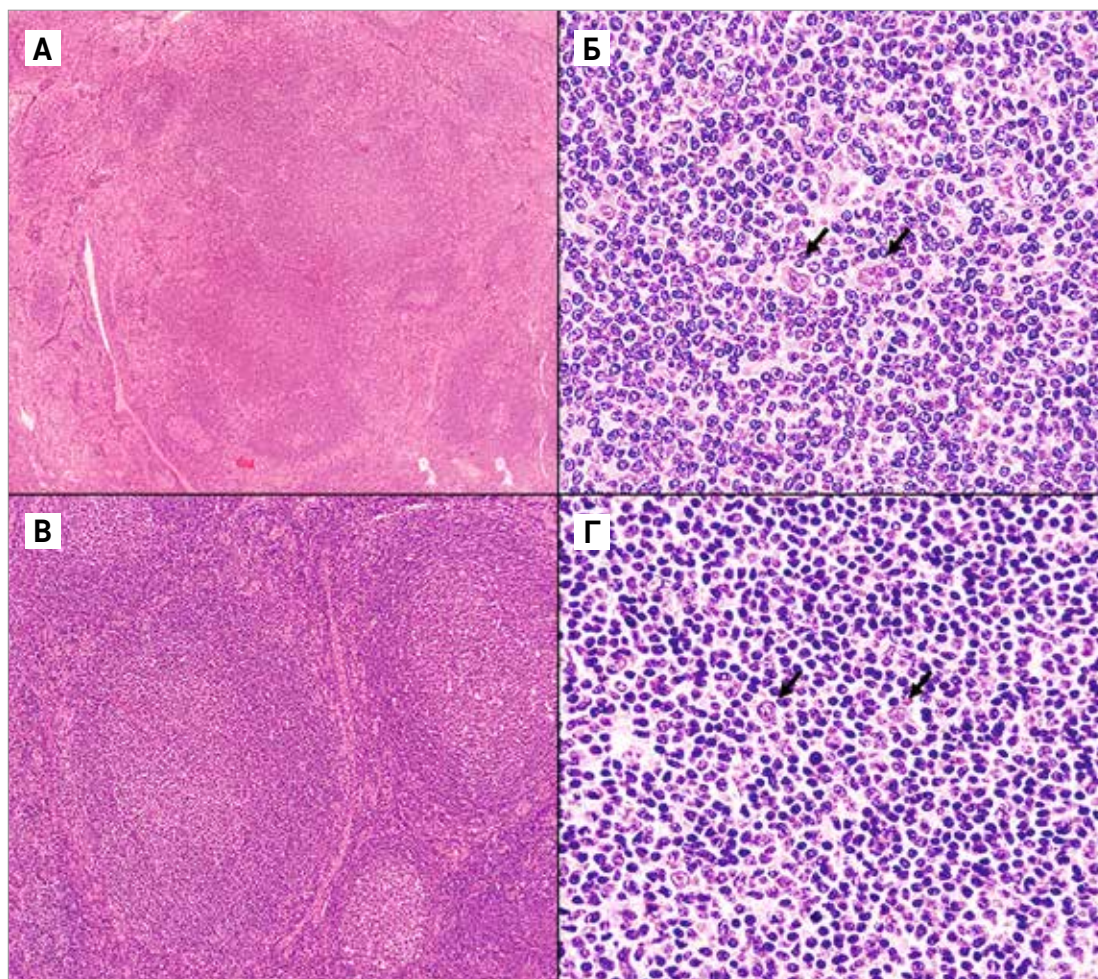
Рисунок 1

Сравнительная характеристика НЛХЛП и ПТГЦ, гистологическое исследование, окраска гематоксилином и эозином

А, Б – морфологические признаки НЛХЛП. Определяются крупные сливающиеся нодулы, границы которых нечетко очерчены, размыты, вокруг нодулей просматриваются мелкие реактивные вторичные лимфоидные фолликулы с активными герминативными центрами (А, × 40). На большом увеличении среди мелких лимфоцитов просматриваются крупные клетки с извитыми, неровными краями и заметными эозинофильными ядрышками – LP-клетки, обозначены стрелками (Б, × 400); В, Г – морфологические признаки ПТГЦ. Слева определяется одиночное крупное нодулярное образование с хорошо различимыми границами. В сравнении с рядом расположенными вторичными лимфоидными фолликулами четкое деление зоны мантии и герминативного центра в нодуле отсутствует вследствие распространения мелких лимфоцитов зоны мантии (В, × 100). На большом увеличении стрелками обозначены крупные клетки с морфологией центробластов (Г, × 400)

Figure 1

Comparative characteristics of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) and progressive transformation of germinal centers (PTGC), histology, hematoxylin and eosin staining. The upper row is NLPHL, the lower row is PTGC. A, B – morphological signs of NLPHL. There are large, merging nodules, the boundaries of which are indistinctly outlined, blurred. Small, reactive, secondary lymphoid follicles with active, germinal centers are visible around the nodules (A, × 40). At high magnification, large cells with convoluted rough edges and noticeable eosinophilic nucleoli are visible among small lymphocytes – LP cells, indicated by the arrows (B, × 400); B, Г – morphological signs of PTGC. On the left, a single, large, nodular formation with well-distinguishable borders is determined. In comparison with the nearby located secondary, lymphoid follicles, there is no clear division of the mantle zone and the germinal center, due to the spread of small lymphocytes of the mantle zone (B, × 100). At high magnification, the arrows indicate large cells with the morphology of centroblasts (Г, × 400)



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей статье был рассмотрен клинический случай ПТГЦ с парциальным поражением НЛХЛП у мальчика 17 лет с жалобами на увеличение шейных ЛУ в течение года.

ПТГЦ может возникать как самостоятельное заболевание или быть ассоциированной с другими лимфомами, наиболее частой из которых является НЛХЛП. Возможно развитие ПТГЦ после классиче-

ской лимфомы Ходжкина (кЛХ), фолликулярной лимфомы, описаны единичные случаи развития ПТГЦ после перенесенной Т-клеточной лимфомы [1, 2, 4, 6]. Но наибольший интерес и трудности при постановке диагноза вызывает синхронное развитие ПТГЦ и НЛХЛП в пределах 1 ЛУ, как в представленном нами случае. Такой вариант поражения встречается достаточно часто, так, например, в исследовании Hartmann и соавт., в котором были рассмотрены 160 пациентов с ПТГЦ, синхронное развитие ПТГЦ и НЛХЛП было отмечено у 23 (14,4%) пациентов, тогда как одиночное поражение ПТГЦ отмечалось у 93 (58%), остальные случаи были представлены пациентами с ПТГЦ, у которых лимфопролиферативное заболевание пред-

шествовало развитию ПТГЦ или появилось после [6].

В связи с частым синхронным выявлением ПТГЦ и НЛХЛП в пределах 1 ЛУ рассматривается гипотеза, что ПТГЦ может быть предопухолевым поражением и предшествует развитию НЛХЛП. Однако данное предположение на сегодняшний день не нашло подтверждения ввиду редкого возникновения НЛХЛП у пациентов с ПТГЦ в анамнезе при длительном наблюдении. В работе Hartmann и соавт. среди 160 пациентов с ПТГЦ лишь в 2 случаях впоследствии развилась НЛХЛП [6]. Не было выявлено ни одного случая развития НЛХЛП у пациентов с ПТГЦ в анамнезе в работах Ozkan и соавт. и Kojima и соавт., которые включали 28 (медиана наблюдения 23 мес) и

Рисунок 2

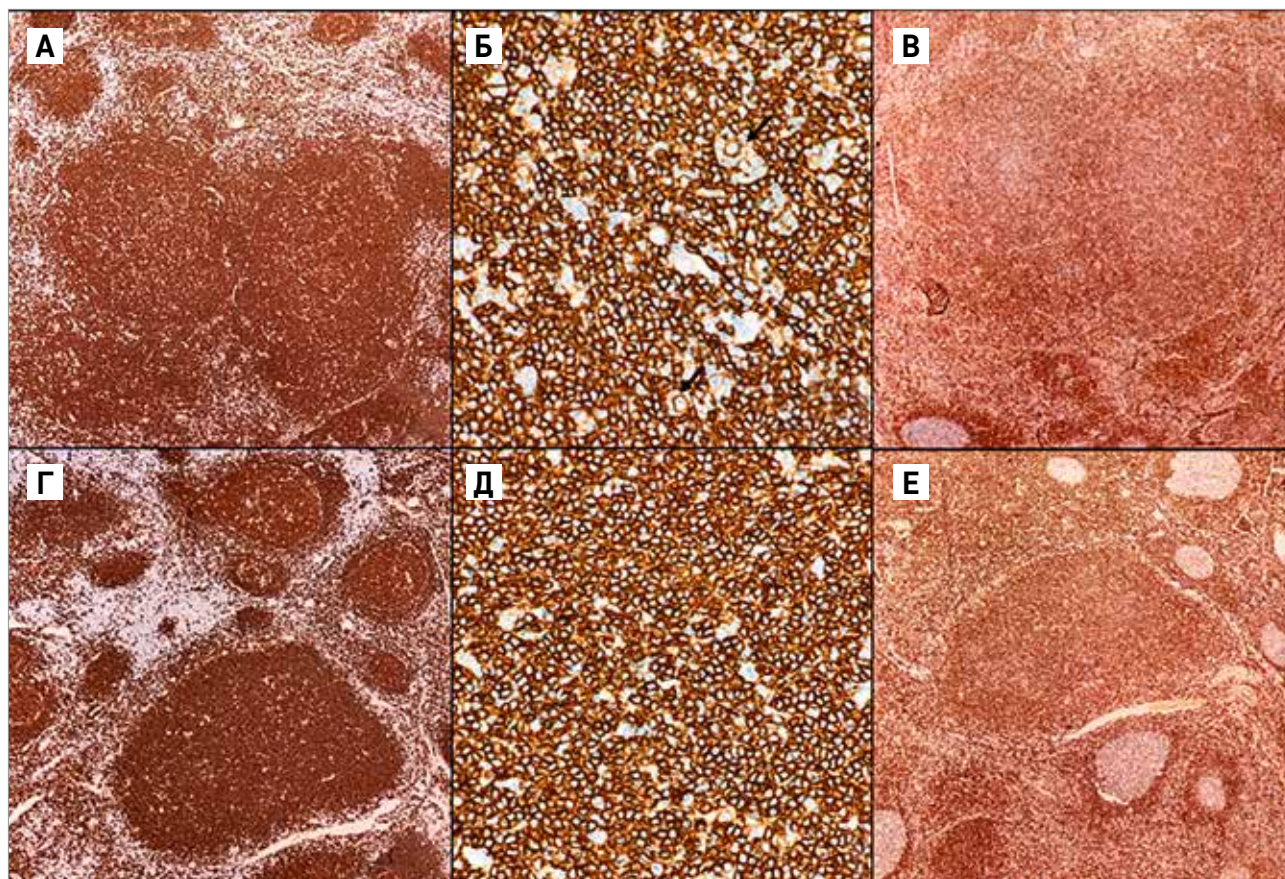
Сравнительная характеристика НЛХЛП и ПТГЦ, ИГХ-исследование (начало)

А, Г – ИГХ-исследование к анти-CD20, $\times 100$. Определяются нодулярные структуры, которые имеют четкие, ровные контуры, хорошо отграниченные от прилежащих межфолликулярных пространств, в сравнении с НЛХЛП, где определяются размытые границы; Б, Д – ИГХ-исследование к анти-CD20, $\times 400$. В НЛХЛП просматриваются крупные LP-клетки, окруженные негативными к анти-CD20 Т-хелперами с формированием розеточных структур, что встречается редко при ПТГЦ и в нашем случае отсутствует. Просматриваются единичные крупные центробласты среди мелких наивных В-лимфоцитов; В, Е – ИГХ-исследование к анти-BCL2, $\times 100$. Определяются нодулярные структуры, в случае НЛХЛП определить границы нодулей является затруднительным, они плавно сливаются с окружающими мелкими, BCL2-позитивными Т-лимфоцитами межфолликулярных зон. В ПТГЦ хорошо просматривается достаточно четкая граница между нодулярной структурой и окружающими межфолликулярными пространствами

Figure 2

Comparative characteristics of NLPHL and PTGC, immunohistochemistry (IHC) (beginning)

А, Г – IHC for anti-CD20, $\times 100$. There are obvious nodular structures, which have clear boundaries, well delineated from the adjacent interfollicular spaces, in comparison with NLPHL, where blurred boundaries are defined; Б, Д – IHC for anti-CD20, $\times 400$. In NLPHL, there are large LP cells surrounded by CD20-negative T-helpers with the formation of rosette structures, which is rare in PTGC and absent in our case. Single large centroblasts are observed among small, naive B-lymphocytes; В, Е – IHC for anti-BCL2, $\times 100$. Nodular structures are visible, in the case of NLPHL, it is difficult to determine the boundaries of the nodules, they merge with the surrounding small, BCL2-positive T-lymphocytes of the interfollicular zones. In PTGC, a fairly clear boundary between the nodular structure and the surrounding interfollicular spaces is well marked



42 (медиана наблюдения 27 мес) пациента соответственно [2, 3].

Среди детской популяции тенденция к развитию НЛХЛП после перенесенной ПТГЦ также не отмечалась. В исследовании Shaikh и соавт., в которое были включены 29 пациентов с ПТГЦ в возрасте от 0 до 18 лет, был выявлен лишь 1 случай развития НЛХЛП спустя 4 года в зоне первичного поражения ПТГЦ, медиана наблюдения 2,8 года [4]. Таким образом, рассмотренные выше единичные случаи развития НЛХЛП у пациентов с ПТГЦ в анамнезе, возможно, могут быть следствием недостаточно полного исследования ткани ЛУ при гистологическом исследовании, в результате чего фокальное парциальное поражение НЛХЛП могло остаться незамеченным, или малого времени наблюдения за пациентами.

Необходимо учитывать тот факт, что ПТГЦ может быть ассоциирована не только с НЛХЛП, но и с другими В- и Т-клеточными лимфомами, а также развиваться в условиях других иммунных расстройств (IgG4-ассоциированные болезни, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, системная красная волчанка и т. д.), что также не соотносится с утверждением о ПТГЦ как возможном предопухолевом процессе для НЛХЛП [2–4, 6–8].

Так или иначе синхронное развитие ПТГЦ и НЛХЛП может вызвать существенные затруднения при постановке диагноза ввиду общих не только клинических, но и гистологических признаков. И ПТГЦ, и НЛХЛП клинически характеризуются длительным, индолентным течением, с медленно прогрессирующим увеличением периферических ЛУ, преимущественно шейных, вторые и третьи по

Рисунок 3

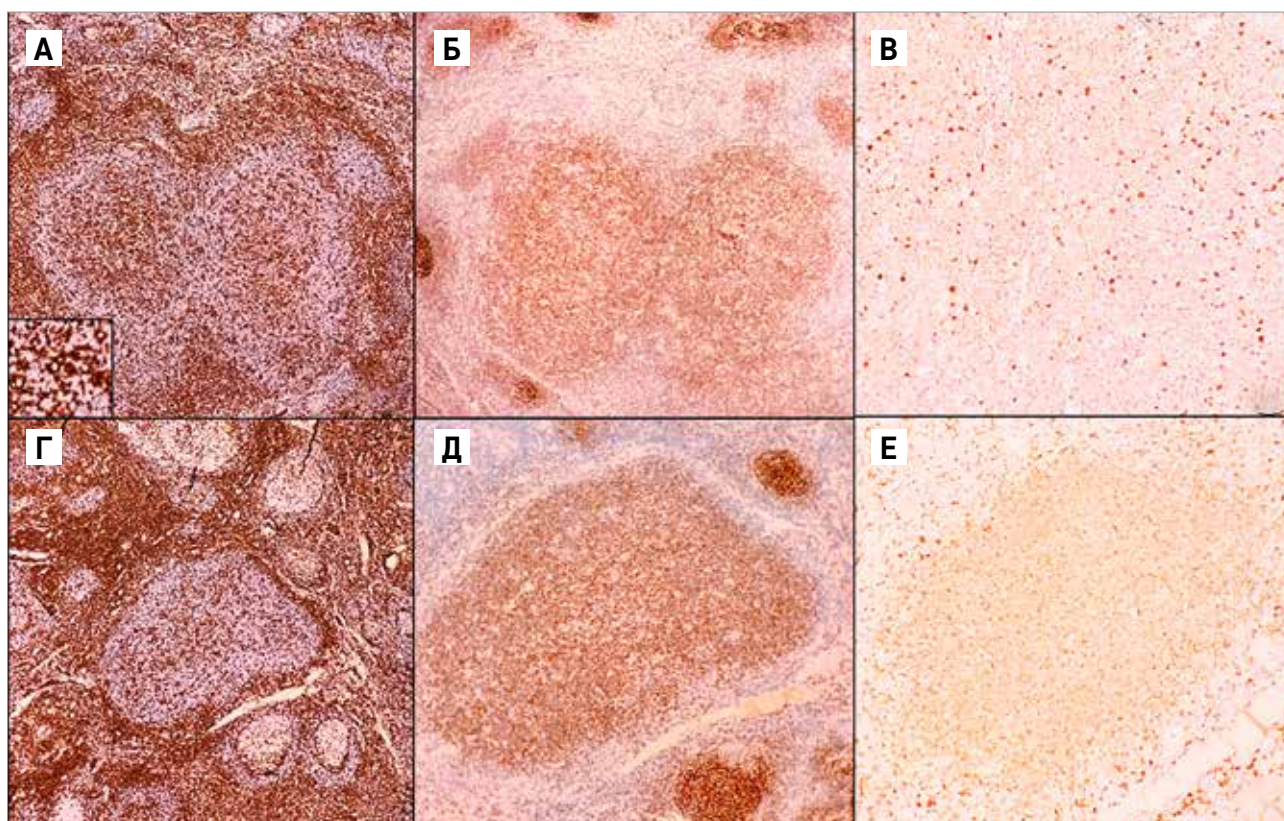
Сравнительная характеристика НЛХЛП и ПТГЦ, ИГХ-исследование (продолжение)

А, Г – ИГХ-исследование с анти-CD3, $\times 100$. Внутри нодулярных структур повышено количество Т-лимфоцитов, а также отмечается хаотичное расположение в сравнении с реактивными вторичными лимфоидными фолликулами; Б, Д – ИГХ-исследование с анти-CD23, $\times 200$. Сеть ФДК стерта, могут определяться единичные волокна, сравните с компактной сетью реактивных лимфоидных фолликулов. Мелкие, наивные лимфоциты зоны мантии позитивны с анти-CD23, обратите внимание также на границы нодулярных структур; В, Е – ИГХ-исследование с анти-ОСТ2, $\times 400$ и $\times 200$ соответственно. В случае НЛХЛП отмечается более яркая экспрессия LP-клетками ОСТ2 в сравнении с мелкими В-лимфоцитами микроокружения, тогда как в нодулях при ПТГЦ крупные ОСТ2-позитивные клетки определяются только лишь на периферии и, наиболее вероятно, представлены реактивными иммунобластами. В центре нодулярных структур также просматриваются позитивные крупные клетки, однако уровень экспрессии слабее

Figure 3

Comparative characteristics of NLPHL and PTGC, IHC (continuation)

А, Г – IHC for anti-CD3, $\times 100$. Inside the nodular structures, the number of T-lymphocytes is increased, and there is also a disordered arrangement in comparison with reactive, secondary lymphoid follicles; Б, Д – IHC for anti-CD23, $\times 200$. The FDC network is erased, single fibers can be determined, compare with a compact network of reactive lymphoid follicles. Small, naive lymphocytes of the mantle zone are positive for anti-CD23, also you can see distinct boundaries of the nodular structures; В, Е – IHC for anti-OCT2, $\times 400$ and $\times 200$, respectively. In the case of NLPHL, there is a brighter expression of OCT2 by LP-cells in comparison with the small B-lymphocytes of background, whereas in the nodules in PTGC, large, OCT2-positive cells are detected only on the periphery and are most likely represented by reactive immunoblasts. Positive large cells are also visible in the center of the nodular structures, however, the expression level is weaker



частоте встречаемости – паховые и подмышечные ЛУ соответственно. Отмечается заметное преобладание среди заболевших лиц мужского пола, соотношение лиц мужского пола к женскому представлено как 3:1 [2–4]. Нехарактерным является повышение температуры или наличие других клинических проявлений, которые относят к В-симптомам. Принимая во внимание схожую клиническую картину, на сегодняшний день единственной возможностью поставить правильный диагноз является биопсия с проведением гистологического и ИГХ-исследований. Однако и на этом этапе существуют определенные диагностические трудности.

Не так давно были выделены 5 паттернов роста ПТГЦ [6], деление которых основано на выраженности стирания границ между герминативным центром и зоной мантии. Стирание границ нарастает от паттерна 1, гистологически слабо отличимого от флоридной гиперплазии лимфоидных фолликулов, к паттерну 5, при котором отмечается тотальное замещение герминативных центров мелкими лимфоцитами зоны мантии, что на светоптическом уровне при малом увеличении создает гистологическую картину первичного лимфоидного фолликула. Данной группой исследователей была статистически доказана более частая встречаемость паттерна 5 в условиях синхронного развития ПТГЦ и НЛХЛП [6], что создает дополнительные трудности при проведении дифференциального диагноза и разграничения ПТГЦ и НЛХЛП вследствие наличия общих гистологических и ИГХ-признаков, таких как:

- увеличение в размерах лимфоидных фолликулов, которые имеют вид нодулярных структур;
- тотальное разрушение герминативных центров вследствие заселения их мелкими лимфоцитами зоны мантии, что придает им вид первичных лимфоидных фолликулов;
- мелкие лимфоциты, заселяющие герминативные центры, при ИГХ-исследовании представлены преимущественно CD20/IgD-позитивными В-лимфоцитами, в меньшем числе фолликулярными CD3/PD1-позитивными Т-хелперами;
- значительное увеличение количества фолликулярных Т-хелперов и их хаотичное расположение в пределах нодулярных структур в сравнении с упорядоченным расположением Т-лимфоцитов преимущественно на границе внутреннего края зоны мантии и герминативного центра.

Несмотря на обилие общих гистологических признаков, при внимательном и детальном рассмотрении можно выделить ряд морфологических и ИГХ-отличий (таблица).

Так, например, в одной из работ было показано, что увеличенные нодулы при НЛХЛП имеют больший

размер в сравнении с нодулями при ПТГЦ, что было статистически подтверждено [6]. В нашем случае отмечалась аналогичная тенденция, нодулярные структуры при НЛХЛП имели более крупный размер в сравнении с нодулями при ПТГЦ. Размеры нодулярных структур при ПТГЦ и НЛХЛП можно косвенно оценить, сравнивая с рядом расположенными реактивными вторичными лимфоидными фолликулами в пределах 1 ЛУ (рисунок 2А, Г).

Кроме относительных размеров нодулярных структур также следует обратить внимание на форму и границы, отделяющие их от междоулярных/парафолликулярных пространств. Нодулы при ПТГЦ имеют округлую форму с ровным, хорошо различимым наружным краем в отличие от НЛХЛП, при которой отмечается полное стирание не только внутреннего края мантии, но и наружного, что придает так называемый изъеденный молью внешний вид, который хорошо заметен уже на светоптическом уровне (рисунок 1А, Б). При проведении ИГХ-исследования с анти-CD20 данный гистологический признак становится еще более заметным (рисунок 2А, Г), также следует обратить внимание на более рыхлое расположение В-лимфоцитов в центре нодулей при НЛХЛП вследствие более выраженной Т-клеточной инфильтрации в сравнении с ПТГЦ (рисунок 3А, Г).

Полезным, но ненадежным гистологическим признаком может быть обнаружение розеточных структур вокруг крупных клеток, которые сформированы фолликулярными Т-хелперами и, следовательно, хорошо выявляются при реакции с анти-CD3/PD1. Розеточные структуры можно встретить во всех случаях НЛХЛП, тогда как в случаях с ПТГЦ они встречаются реже. В ПТГЦ фолликулярные Т-хелперы располагаются вокруг резидуальных центробластов, разрушенных герминативных центров, тогда как в НЛХЛП они плотно окружают неопластические LP-клетки [9–11]. В представленном нами случае розеточные структуры в нодулях, пораженных ПТГЦ, не встречались (рисунки 2Б, Д, 3А, Г).

В отличие от неопластических клеток при КЛХ клетки лимфоцитарного преобладания, или LP-клетки, при НЛХЛП имеют сохранный В-клеточный иммунофенотип, также высказывается предположение о происхождении LP-клеток из активных герминативных центров [12]. Из чего следует наличие общих иммунофенотипических признаков для LP-клеток и резидуальных центробластов, таких как экспрессия CD20, CD79a, яркая экспрессия PAX-5 [1, 10, 13, 14] и ядерная экспрессия BCL6 [14, 15]. Общим признаком также является коэкспрессия факторов транскрипции B0B1, OCT2 [9], однако при НЛХЛП обычно отмечается более яркая экспрессия представленных факторов транскрипции LP-клетками, что выгодно подчеркивает их на фоне

Таблица
Дифференциально-диагностические признаки НЛХЛП и ПТГЦ

Table
NLPHL and PTGC: differential diagnostic features

Признак Feature	НЛХЛП NLPHL	ПТГЦ PTGC
Клиническая презентация Clinical presentation	Чаще болеют лица мужского пола, характерно поражение периферических ЛУ: шейных, паховых, подмышечных Males are more likely to develop the disease, the involvement of peripheral lymph nodes (cervical, inguinal, axillary) is typical	Чаще болеют лица мужского пола, характерно поражение периферических ЛУ: шейных, паховых, подмышечных Males are more likely to develop the disease, the involvement of peripheral lymph nodes (cervical, inguinal, axillary) is typical
Характер заболевания The nature of the disease	Неопластический процесс A neoplastic process	Реактивный процесс A reactive process
Объем поражения ЛУ The extent of the lymph node involvement	Как правило, тотальное или субтотальное поражение Usually total or subtotal involvement	Как правило, фокальное поражение Usually focal involvement
Границы нодулярных структур The boundaries of nodular structures	Края размытые, нечетко очерченные The boundaries are blurred, ill-defined	Нодули имеют хорошо различимую округлую форму с четкими краями The nodules have a well-defined round shape with sharp boundaries
Клеточный состав нодулей Cellular composition of nodules	Мелкие, реактивные CD20/IgD ⁺ В-лимфоциты зоны мантии, CD3/PD1 ⁺ -фолликулярные Т-хелперы Small, reactive CD20/IgD ⁺ B-lymphocytes of the mantle zone, CD3/PD1 ⁺ follicular T-helpers	Мелкие, реактивные, CD20/IgD ⁺ В-лимфоциты зоны мантии, CD3/PD1 ⁺ фолликулярные Т-хелперы Small, reactive, CD20/IgD ⁺ B-lymphocytes of the mantle zone, CD3/PD1 ⁺ follicular T-helpers
Крупные клетки, определяемые внутри нодулярных структур Large cells observed within the nodular structures	LP-клетки: popcorn cell, клетки с морфологией центробластов и иммунобластов с признаками атипии разной степени выраженности LP cells: popcorn cell, cells with centroblast and immunoblast morphology with atypical features of varying severity	Резидуальные центробласты без признаков атипии Residual centroblasts without atypical features
Наличие розеточных структур вокруг крупных клеток Rosette structures around large cells	Есть, сформированы CD3, CD5, PD1 ⁺ -фолликулярными Т-хелперами Rosette structures around large cells are present. They are formed by CD3, CD5, PD1 ⁺ follicular T-helpers	Редко могут встречаться, сформированы CD3, CD5, PD1 ⁺ -фолликулярными Т-хелперами Rosette structures around large cells may occur rarely. They are formed by CD3, CD5, PD1 ⁺ follicular T-helpers
Имунофенотип крупных клеток The immunophenotype of large cells	CD20 ⁺ В-лимфоциты с коэкспрессией BCL6, EMA (50%) Негативный CD10 CD20 ⁺ B-lymphocytes co-expressing BCL6, EMA (50%) CD10-negative	CD20 ⁺ В-лимфоциты с коэкспрессией BCL6, CD10 Негативный EMA CD20 ⁺ B-lymphocytes co-expressing BCL6, CD10 Negative EMA

реактивных мелких В-лимфоцитов зоны мантии (рисунки 3В, Е).

LP-клетки, несмотря на свое происхождение из герминативных центров, негативны при реакции с анти-CD10 и в 50% случаев позитивны при реакции с анти-EMA, что отличает их от резидуальных центробластов, которые CD10⁺/EMA⁻, данные признаки необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики [9, 16]. В нашем случае реакция с анти-EMA была негативной при позитивном внутреннем контроле в виде реактивных плазматических клеток.

Так как ПТГЦ может возникать в условиях IgG4-ассоциированного заболевания, то высокий уровень IgG4-позитивных плазматических клеток в биоптате ЛУ с высокой долей вероятности исключает НЛХЛП [17]. В нашей работе также было проведено ИГХ-исследование к анти-CD38, IgG, IgG4, по результатам которого выявлены немногочисленные CD38-позитивные плазматические клетки, коэкспрессирующие преимущественно IgG, что позволило исключить развитие ПТГЦ в условиях IgG4-ассоциированного заболевания.

Как уже было сказано выше, важность правильного диагноза обусловлена разной тактикой ведения

пациентов с НЛХЛП и ПТГЦ. Несмотря на индолентное течение НЛХЛП, данное заболевание относится к группе злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, во многих лечебных учреждениях на сегодняшний день применяют протоколы терапии, используемые для лечения пациентов с кЛХ, которые включают в себя агрессивную химиотерапию с использованием ДНК-повреждающих агентов, а также лучевую терапию. Данное лечение имеет высокий риск возникновения острых и отдаленных неблагоприятных эффектов, что достаточно часто встречается у детей в связи с длительным периодом наблюдения после проведенной химиотерапии [18, 19]. В случае ПТГЦ, которая рассматривается как доброкачественная реактивная лимфаденопатия, хирургическое вмешательство в объеме эксцизионной биопсии является достаточным.

Стоит отметить, что в детской популяции с НЛХЛП не так давно произошла смена взглядов на подходы к лечению пациентов с ранними стадиями (I–II стадия) НЛХЛП в сторону деэскалации терапии, что связано с индолентным течением заболевания в сравнении с кЛХ и высоким риском развития отдаленных неблагоприятных последствий у детей, которые получили агрессивную химиотерапию в соответствии с прото-

колами, применяемыми при кЛХ [19–21]. На сегодняшний день тактика ведения пациентов с ПТГЦ и больных с IA стадией НЛХЛП среди детей не имеет отличий и включает в себя проведение хирургического лечения в объеме эксцизионной биопсии с дальнейшим динамическим наблюдением [22]. Однако одинаковая тактика терапии не отменяет важности своевременной правильной постановки диагноза ввиду необходимости дообследования пациента при установлении диагноза НЛХЛП с использованием таких методов визуализации, как компьютерная томография с контрастированием и позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография в целях возможного выявления других очагов поражения для точного стадирования и с учетом полученных данных – подбора наиболее оптимального объема терапии.

Важным моментом является необходимость диспансерного наблюдения пациентов со стадией IA в случае достижения полной ремиссии после проведенной эксцизионной биопсии, так как существует риск рецидива НЛХЛП и прогрессии заболевания с

трансформацией в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому [21, 23–26].

Таким образом, необходимо принимать во внимание возможность одновременного развития ПТГЦ и НЛХЛП в пределах 1 ЛУ и при наличии признаков ПТГЦ подвергать тщательному гистологическому исследованию весь объем биоптата с применением ИГХ-исследования в целях достоверного исключения/подтверждения НЛХЛП.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Senchenko M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9921-5620>

Abramov D.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

Myakova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Konovalov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Литература

- Hicks J., Flaitz C. Progressive transformation of germinal centers: Review of histopathologic and clinical features. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 65 (3): 195–202. DOI: 10.1016/S0165-5876(02)00176-3
- Özkan M.C., Özsan N., Hekimgil M., Saydam G., Töbü M. Progressive Transformation of Germinal Centers: Single-Center Experience of 33 Turkish Patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16: S149–51. DOI: 10.1016/j.clml.2016.03.010
- Kojima M., Nakamura S., Motoori T., Itoh H., Shimizu K., Yamane N., et al. Progressive transformation of germinal centers: A clinicopathological study of 42 Japanese patients. *Int J Surg Pathol* 2003; 11 (2): 101–7. DOI: 10.1177/106689690301100205
- Furqan Shaikh R.G., Ngan B.-Y., Alexander S. Progressive transformation of germinal centers in children and adolescents: an intriguing cause of lymphadenopathy. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (1): 26–30. DOI: 10.1002/pbc.24234
- Hansmann M.L., Fellbaum C., Hui P.K., Moubayed P. Progressive transformation of germinal centers with and without association to Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol* 1990; 93 (2): 219–26. DOI: 10.1093/ajcp/93.2.219
- Hartmann S., Winkelmann R., Metcalf R.A., Treetipsatit J., Warnke R.A., Natkunam Y., et al. Immunoarchitectural patterns of progressive transformation of germinal centers with and without nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Hum Pathol* 2015; 46 (11): 1655–61. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.07.006
- Lim M.S., Straus S.E., Dale J.K., Fleisher T.A., Stetler-Stevenson M., Strober W., et al. Pathological findings in human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Am J Pathol* 1998; 153 (5): 1541–50. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65742-2
- Sato Y., Inoue D., Asano N., Takata K., Asaoku H., Maeda Y., et al. Association between IgG4-related disease and progressively transformed germinal centers of lymph nodes. *Mod Pathol* 2012; 25 (7): 956–67. DOI: 10.1038/modpathol.2012.54
- Nguyen N.L., Ferry J.A., Harris N.L. Progressive Transformation of Germinal Centers and Nodular Lymphocyte Predominance Hodgkin's Disease. *Am J Surg Pathol* 1999; 23 (1): 27–33.
- Good D.J., Gascoyne R.D. Atypical Lymphoid Hyperplasia Mimicking Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23 (4): 729–45. DOI: 10.1016/j.hoc.2009.04.005
- Nam-Cha S.H., Roncador G., Sanchez-Verde L., Montes-Moreno S., Acevedo A., Domínguez-Franjo P., et al. PD-1, A follicular T-cell marker

- useful for recognizing nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2008; 32 (8): 1252–7. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318165b0d6
12. Braeuninger A., Küppers R., Strickler J.G., Wacker H.H., Rajewsky K., Hansmann M.L. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in lymphocyte predominant Hodgkin disease represent clonal populations of germinal center-derived tumor B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94 (17): 9337–42. DOI: 10.1073/pnas.94.17.9337
 13. Mason D.Y., Banks P.M., Chan J., Cleary M.L., Delsol G., de Wolf Peeters C., et al. Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. A distinct clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol* 1994; 18 (5): 526–30. DOI: 10.1097/00000478-199405000-00014
 14. Uherova P., Valdez R., Ross C.W., Schnitzer B., Finn W.G. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: An immunophenotypic reappraisal based on a single-institution experience. *Am J Clin Pathol* 2003; 119 (2): 192–8. DOI: 10.1309/38RK238FCDCH5R22
 15. Falini B., Bigerna B., Pasqualucci L., Fizzotti M., Martelli M.F., Pileri S., et al. Distinctive expression pattern of the BCL-6 protein in nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *Blood* 1996; 87 (2): 465–71. DOI: 10.1182/blood.v87.2.465.bloodjournal872465
 16. Anagnostopoulos I., Hansmann M.L., Franssila K., Harris M., Harris N.L., Jaffe E.S., et al. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: Histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood* 2000; 96 (5): 1889–99. DOI: 10.1182/blood.V96.5.1889
 17. Kiil K., Bein J., Schuhmacher B., Thurner L., Schneider M., Hansmann M.-L., et al. A high number of IgG4-positive plasma cells rules out nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Virchows Arch* 2018; 473 (6): 759–64. DOI: 10.1007/s00428-018-2460-8
 18. Aguilera D.G., Vaklavas C., Tsimberidou A.M., Wen S., Medeiros L.J., Corey S.J. Pediatric therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia: the MD Anderson Cancer Center experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31 (11): 803–11. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181ba43dc
 19. Josting A., Wiedenmann S., Franklin J., May M., Sieber M., Wolf J., et al. Secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients treated for Hodgkin's disease: A report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21 (18): 3440–6. DOI: 10.1200/JCO.2003.07.160
 20. Nogová L., Reineke T., Brillant C., Sieniawski M., Rüdiger T., Josting A., et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: A comprehensive analysis from the German Hodgkin study group. *J Clin Oncol* 2008; 26 (3): 434–9. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.8869
 21. Mauz-Körholz C., Gorde-Grosjean S., Hasenclever D., Shankar A., Dörffel W., Hamish Wallace W., et al. Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma—experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007; 110 (1): 179–85. DOI: 10.1002/cncr.22762
 22. Mauz-Körholz C., Lange T., Hasenclever D., Burkhardt B., Feller A.C., Dörffel W., et al. Pediatric Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma: Treatment Recommendations of the GPOH-HD Study Group. *Klin Padiatr* 2015; 227 (6–7): 314–21. DOI: 10.1055/s-0035-1559664
 23. Couronné L., Schneider P., Picquenot J.M., Laberge S., Bastard C., Vannier J.P. Refractory nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma transformed to T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma in an adolescent: Salvage therapy with allogeneic bone marrow transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30 (12): 959–62. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31818a9564
 24. Biasoli I., Stamatoullas A., Meignin V., Delmer A., Reman O., Morschhauser F., et al. Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A long-term study and analysis of transformation to diffuse large B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the adult lymphoma study group. *Cancer* 2010; 116 (3): 631–9. DOI: 10.1002/cncr.24819
 25. Hall G.W., Katzilakis N., Pinkerton C.R., Nicolin G., Ashley S., McCarthy K., et al. Outcome of children with nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma – A Children's Cancer and Leukaemia Group report. *Br J Haematol* 2007; 138 (6): 761–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06736.x
 26. Shankar A., Hall G.W., Gorde-Grosjean S., Hasenclever D., Leblanc T., Hayward J., et al. Treatment outcome after low intensity chemotherapy [CVP] in children and adolescents with early stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma – An Anglo-French collaborative report. *Eur J Cancer* 2012; 48 (11): 1700–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.10.018