

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Ю.А. Криволапов

*Гистологический диагноз
лимфогранулематоза
предполагает
идентификацию двух
неотъемлемых составных
частей патологического
процесса:
1) диагностических
опухолевых клеток
Березовского-Штернберга-
Рид и клеток Ходжкина,
расположенных среди;
2) окружающих
неопухолевых клеток,
формирующих один из
типичных гистологических
вариантов строения
опухоли*

Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз) – злокачественная опухоль лимфоидной ткани, в которой немногочисленные опухолевые клетки характерного строения располагаются среди преобладающего реактивного клеточного окружения. Выделяют две принципиально различные формы заболевания, отличающиеся друг от друга по эпидемиологическим, клиническим, морфологическим, иммунофенотипическим и молекулярно-биологическим признакам: лимфома Ходжкина, нодулярный тип лимфоидного преобладания и классическая лимфома Ходжкина. Классическая лимфома Ходжкина представлена четырьмя гистологическими вариантами: вариант с нодулярным склерозом, смешанно-клеточный вариант, вариант с истощением лимфоидной ткани и вариант с большим количеством лимфоцитов.

Гистологический диагноз лимфогранулематоза предполагает идентификацию двух неотъемлемых составных частей патологического процесса: 1) диагностических опухолевых клеток Березовского-Штернберга-Рид и клеток Ходжкина (табл. 1), расположенных среди 2) окружающих неопухолевых клеток, формирующих один из типичных гистологических вариантов строения опухоли.

Клетки Березовского-Штернберга-Рид типичного строения (рис. 1) - крупные (20-30 мкм) клетки, содержащие 2 или более ядер, либо в ядре выявляются две или более долей. Ядра округлой формы, с четкой ядерной мембраной и небольшим количеством гомогенного гетерохроматина, содержат, как правило, одно крупное (до 1/4 диаметра ядра) округлое оксифильное гомогенное ядрышко. В диагностических клетках Березовского-Штернберга-Рид должно быть не менее двух ядрышек в двух долях ядра (по одному и более в каждой доле). Ядрышки нередко окружены узкой зоной просветления в гетерохроматине, такую картину иногда называют «совиным глазом». В клетках с двудольчатым ядром бывает заметна центральная или зеркальная симметрия строения. Цитоплазма широкая, амфотильная или слабо базофильная, в препаратах, окрашенных азур II - эозином, различима слабо эозинофильная зона перинуклеарного просветления (зона Гольджи). Одноядерные клетки сходного строения называют клетками Ходжкина (рис. 1) [17]. Встречаются опухолевые клетки с плотной компактной цитоплазмой и пикнотичным бесструктурным ядром – мумифицированные клетки (рис. 2). Лакунарные клетки, характерные для варианта с нодулярным склерозом, обнаруживаются в ткани, фиксированной в формалине, в результате чего объемная цитоплазма клеток сморщивается и клетка остается в «лакуне», сформированной окружающими клетками (рис. 3). Особым вариантом клеток Березовского-Штернберга-Рид являются лимфогистиоцитарные (L&H-клетки) с крупным складчатым, скрученным или многодольчатым ядром, с тонкой ядерной мембраной, однородным гетерохроматином, многочисленными базофильными мелкими ядрышками и умеренно развитой бледно-окрашенной цитоплазмой (рис. 5). Иногда эти клетки сравнивают с воздушной кукурузой (porcorn-клетки).

Так как клетки, морфологически сходные с клетками Березовского-Штернберга-Рид, могут встретиться при неходжкинских лимфомах и некоторых реактивных

Таблица 1
Клетки Березовского-Штернберга-Рид

- диагностические – не менее двух ядер или двух долей в ядре, не менее двух ядрышек, каждое в разной доле
- лакунарные
- плеоморфные
- мумифицированные

изменениях лимфоидной ткани, для постановки диагноза лимфомы Ходжкина необходимо присутствие диагностических клеток в соответствующем реактивном микроокружении.

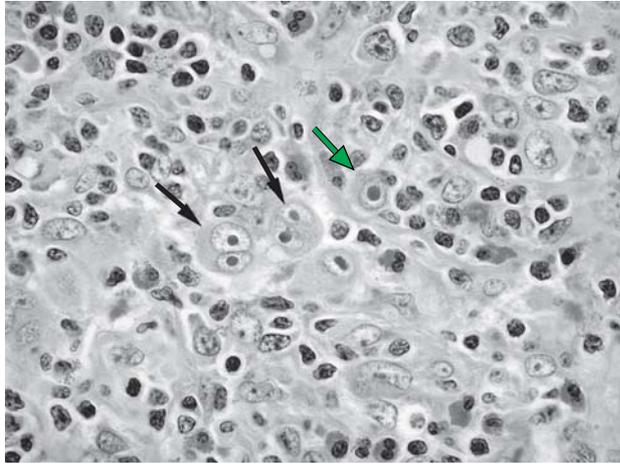


Рис. 1. Клетки Березовского-Штернберга-Рид, диагностические (черные стрелки) и клетка Ходжкина (светлая стрелка).

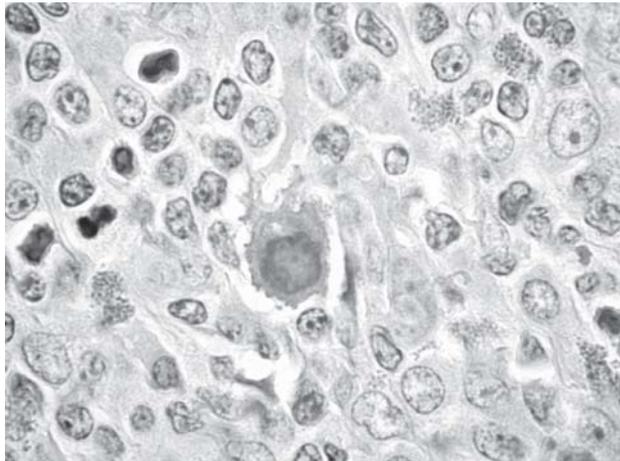


Рис. 2. Клетка Березовского-Штернберга-Рид, мумифицированная.

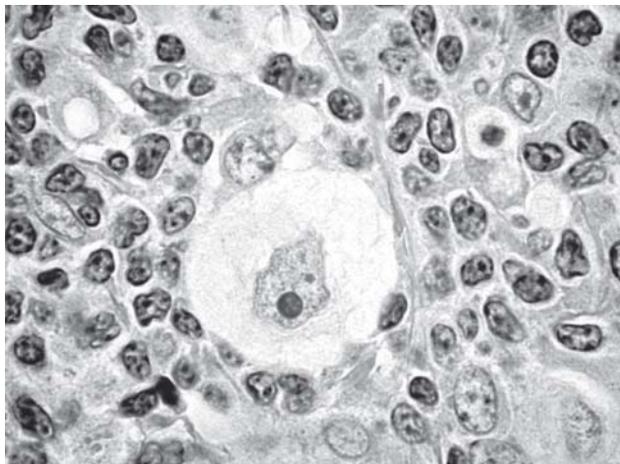


Рис. 3. Клетка Березовского-Штернберга-Рид, лакунарная.

Лимфома Ходжкина, нодулярный тип лимфоидного преобладания

Выявляется у 5% больных лимфомой Ходжкина. Ткань лимфатического узла полностью или частично замещена инфильтратом нодулярного строения, часто сочетающегося с зонами диффузного роста. Узлы варьируют в размерах, имеют размытые границы, они видны более отчетливо при импрегнации ретикулинового каркаса солями серебра. Опухолевые клетки представлены L&H вариантом клеток Березовского-Штернберга-Рид (рис. 6 а), которые обычно располагаются в центральной зоне нодулярных структур и не образуют явных скоплений. Типичные клетки Березовского-Штернберга-Рид немногочисленны или отсутствуют. Среди клеток инфильтрата преобладают малые лимфоциты, в меньшем количестве обнаруживаются гистиоциты, которые могут образовывать небольшие скопления. На периферии нодулярных образований иногда встречаются реактивные плазматические клетки. Эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты почти всегда отсутствуют [1, 18]. Могут быть различимы резидуальные фолликулы, отесненные к капсуле узла, в части случаев реактивная фолликулярная гиперплазия сочетается с прогрессивной трансформацией светлых



Рис. 4. Клетки Березовского-Штернберга-Рид, плеоморфные.

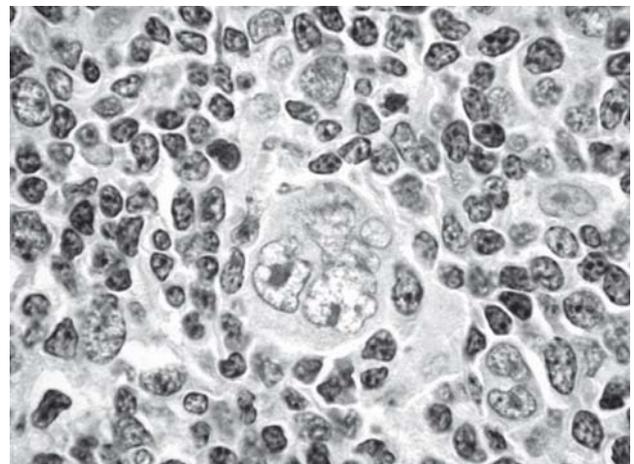


Рис. 5. Клетка Березовского-Штернберга-Рид, L&H ('pop-corn').

центров размножения [6]. Обнаружение хотя бы одной нодулярной структуры характерного строения в ткани, имеющей преимущественно диффузный тип роста, исключает диагноз В-клеточной лимфомы с большим количеством Т-клеток, с которой необходимо дифференцировать этот вариант лимфомы Ходжкина. В 3-5% случаев нодулярного типа лимфоидного преобладания отмечается прогрессия с развитием диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы.

Иммунофенотип. Опухолевые L&H клетки экспрессируют общелейкоцитарный антиген CD45RB, В-линейные антигены CD20 и CD79a, и антиген эпителиальных мембран (рис. 6 б, г). В отличие от классических клеток Березовского-Штернберга-Рид не экспрессируют CD15 и CD30, слабая экспрессия CD30 обнаруживается лишь в редких случаях. Большая часть малых лимфоцитов инфильтрата экспрессирует CD20, а L&H клетки окружены кольцом CD3+ (рис. 6 в) и CD57+ Т-клеток. Такие розетки из Т-лимфоцитов не характерны для классической лимфомы Ходжкина и В-клеточной лимфомы с большим количеством Т-клеток. Выявление с помощью антител к CD21 или CD23 гиперплазированной сети фолликулярных дендритических клеток, образующих шаровидные структуры,

подчеркивает нодулярный рисунок строения опухоли [1, 7, 13, 22, 23].

Классическая лимфома Ходжкина, вариант с нодулярным склерозом

Наиболее распространенный подтип классической лимфомы Ходжкина (до 70% всех случаев). Лимфатический узел может быть поражен полностью или частично. Капсула лимфатического узла значительно утолщена, а в ткани узла обнаруживаются кольца и дуги фиброзной ткани, окружающие округлые образования из опухолевой лимфоидной ткани (рис. 7 а). В некоторых случаях склероз может быть развит слабо, тогда для выявления фиброзных дуг может оказаться полезной микроскопия в поляризованном свете – коллагеновые волокна выделяются из-за двойного лучепреломления. В классификации опухолей лимфоидной и гемопоэтической ткани ВОЗ указывается, что для того, чтобы отнести лимфому Ходжкина к варианту с нодулярным склерозом, достаточно обнаружить хотя бы одну нодулярную структуру [11].

В нодулярных образованиях опухолевая ткань состоит из клеток Березовского-Штернберга-Рид, которые при этом гистологическом варианте лимфомы Ходжкина чаще все-

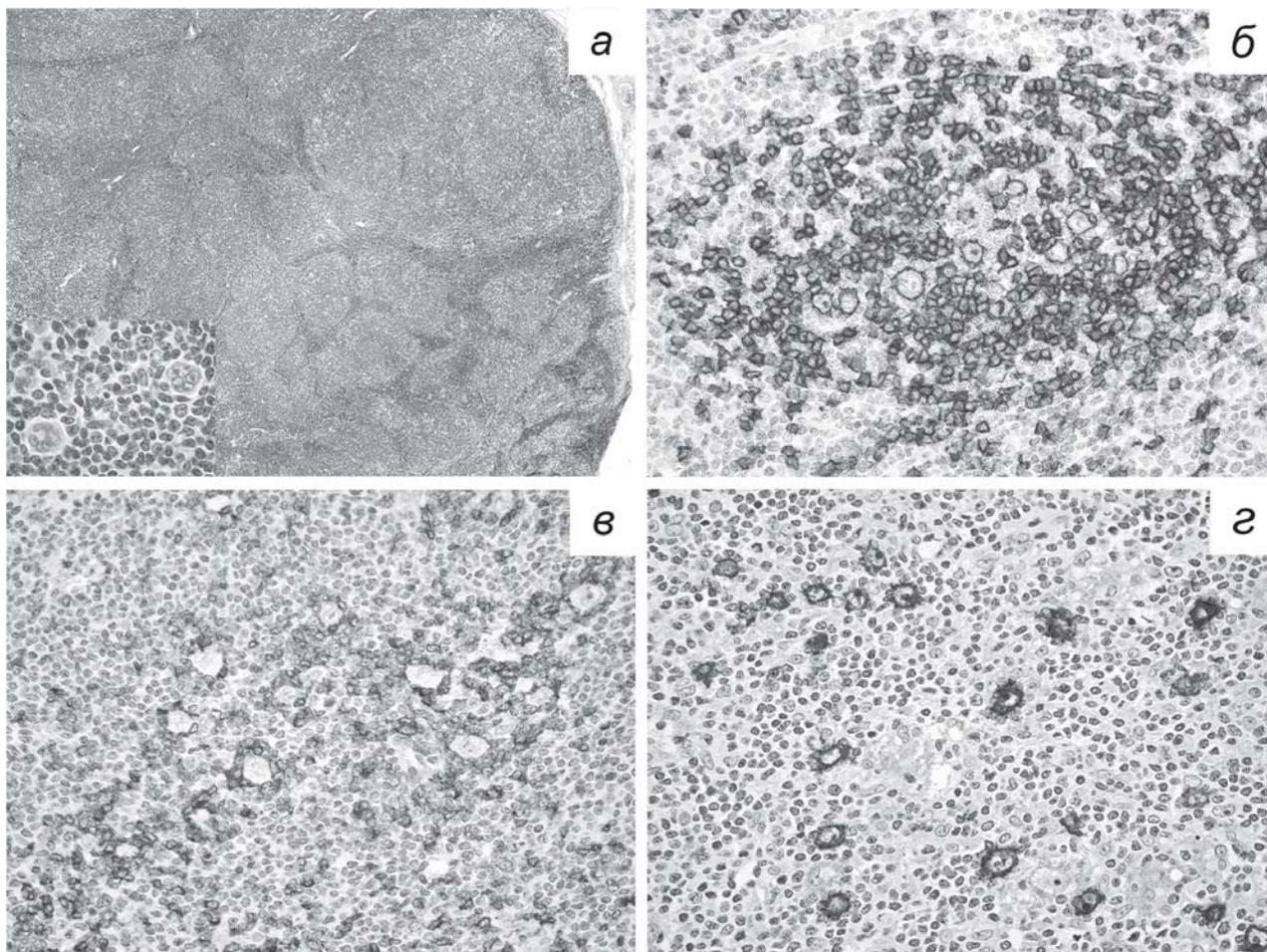


Рис. 6. Лимфома Ходжкина, нодулярный тип лимфоидного преобладания: а – нодулярный тип роста опухолевой ткани, на врезке – L&H ('pop-corn') клетки; б – экспрессия CD20 опухолевыми клетками; в – CD3-позитивные лимфоциты кольцами окружают опухолевые клетки; г – опухолевые клетки экспрессируют антиген эпителиальных мембран.

го имеют вид лакунарных клеток. Опухолевые лакунарные клетки могут располагаться поодиночке, группами или крупными скоплениями, в некоторых случаях они оказываются резко полиморфными (ядра имеют неправильные, уродливые очертания, хроматин гиперхромный) [2]. Обнаружение обширных слоев и скоплений опухолевых клеток характерно для синцитиального варианта нодулярного склероза (рис. 7 б) [5]. Клетки Березовского-Штернберга-Рид типичного строения встречаются редко.

Неопухолевый компонент представлен малыми лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофильными и нейтрофильными гранулоцитами, гистиоцитами и фибробластами. Количественные соотношения опухолевых и неопухолевых клеток меняются не только от случая к случаю, но в пределах одного биоптата. Довольно часто в нодулярных образованиях обнаруживаются очаги некрозов, окруженные слоями опухолевых клеток. В центрах таких очагов отмечается нейтрофильная реакция, напоминающая абсцедирование.

Разделение нодулярного склероза на две группы (градации или степени), предложенное Британской группой изучения лимфом (BNLI), основано на оценке клеточного состава нодулярных структур в биоптате [4]. Ко второй сте-

пени относят случаи, в которых а) более 25% нодулярных структур содержат многочисленные уродливые анаплазированные клетки Березовского-Штернберга-Рид на клеточном фоне без истощения лимфоидной ткани; б) более 25% нодулярных структур характеризуются истощением лимфоидной ткани, особенности строения клеток Березовского-Штернберга-Рид во внимание не принимаются; в) более 80% нодулярных структур обнаруживают фибрино-гистиоцитарное содержимое с некоторым количеством лакунарных клеток или типичных клеток Березовского-Штернберга-Рид. Синцитиальный вариант также относят к группе 2. Остальные случаи, сомнительные и пограничные, относят к 1 группе. Данные о прогностическом значении выделения этих групп лимфомы Ходжкина с нодулярным склерозом противоречивы, существуют альтернативные методы выделения подгрупп нодулярного склероза, основанные на оценке количества лимфоцитов, эозинофильных лимфоцитов и выраженности анаплазии в опухолевых клетках [24]. Классификация ВОЗ рекомендует в гистологическом диагнозе классической лимфомы Ходжкина с нодулярным склерозом указывать группу, к которой этот случай относится, с целью накопления информации о прогностическом значении такого подразделения.

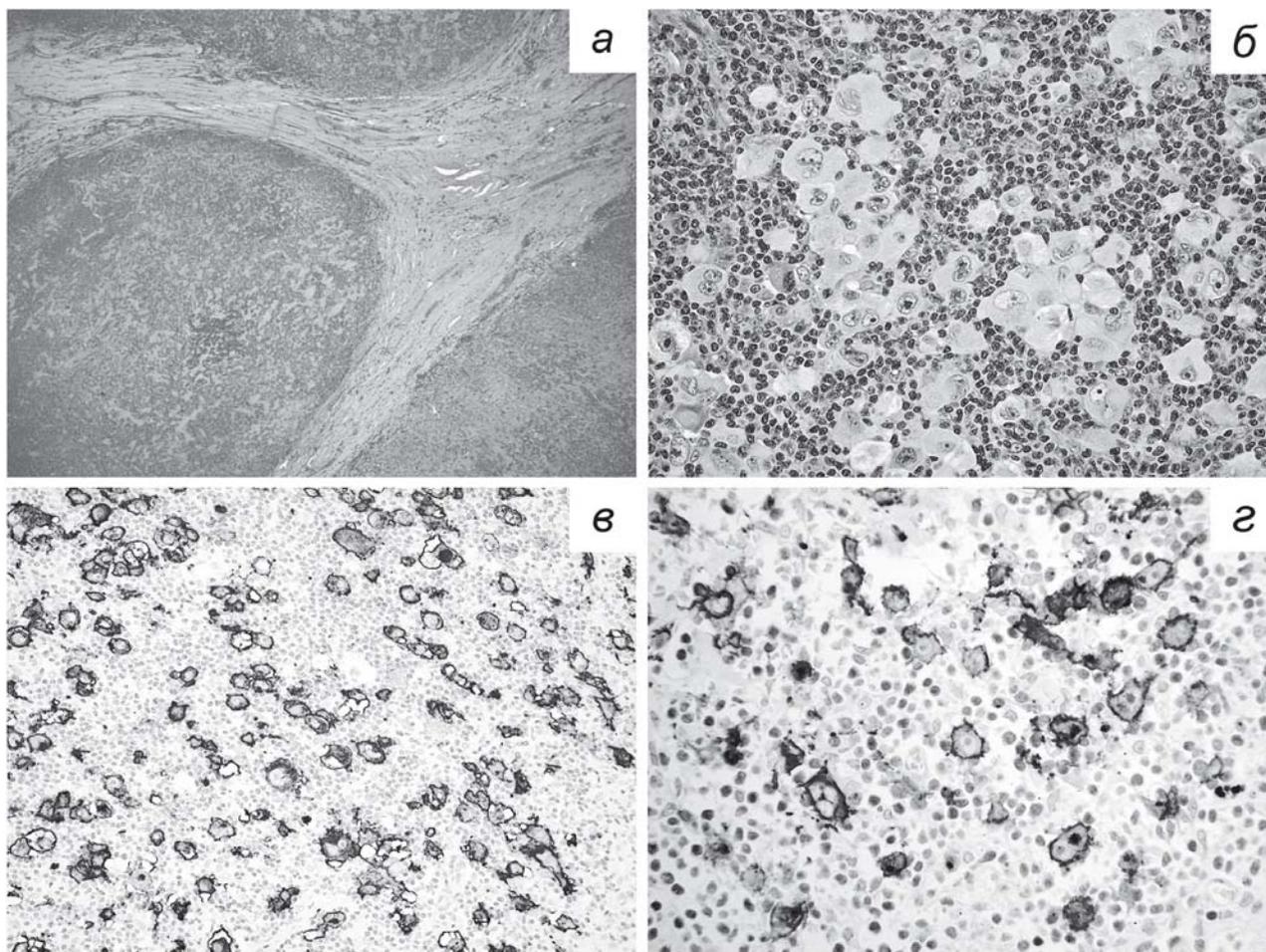


Рис. 7. Классическая лимфома Ходжкина, вариант с нодулярным склерозом: а – гиалинизированные фиброзные дуги и кольца разделяют лимфоидную ткань на узлы; б – скопления опухолевых клеток (синцитиальный рост опухоли); в – опухолевые клетки экспрессируют CD30; г – опухолевые клетки экспрессируют CD15.

Классическая лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант

Смешанно-клеточный вариант диагностируется в 20-25% случаев классической лимфомы Ходжкина. Лимфоидная ткань в лимфатическом узле частично или полностью за-

мещена инфильтратом, в которой клетки Березовского-Штернберга-Рид располагаются среди малых лимфоцитов, лимфоидных клеток среднего размера с угловатыми ядрами, плазматических клеток, гистиоцитов, фибробластов, эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов (рис. 8

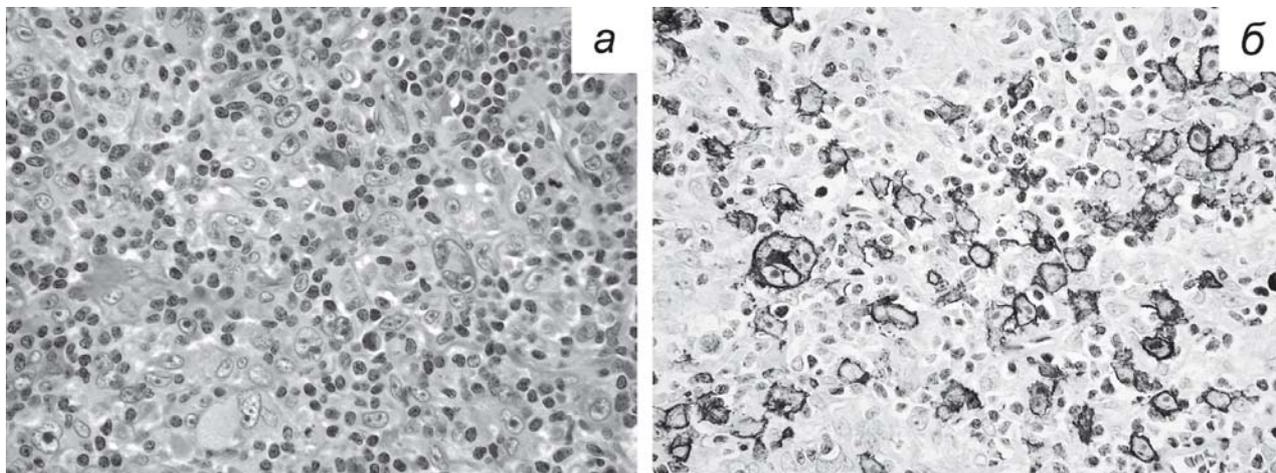


Рис. 8. Классическая лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант: а – клетки Березовского-Штернберга-Рид и клетки Ходжкина среди малых лимфоцитов, гистиоцитов, эозинофильных гранулоцитов, образующих клеточную смесь; б – опухолевые клетки экспрессируют CD30

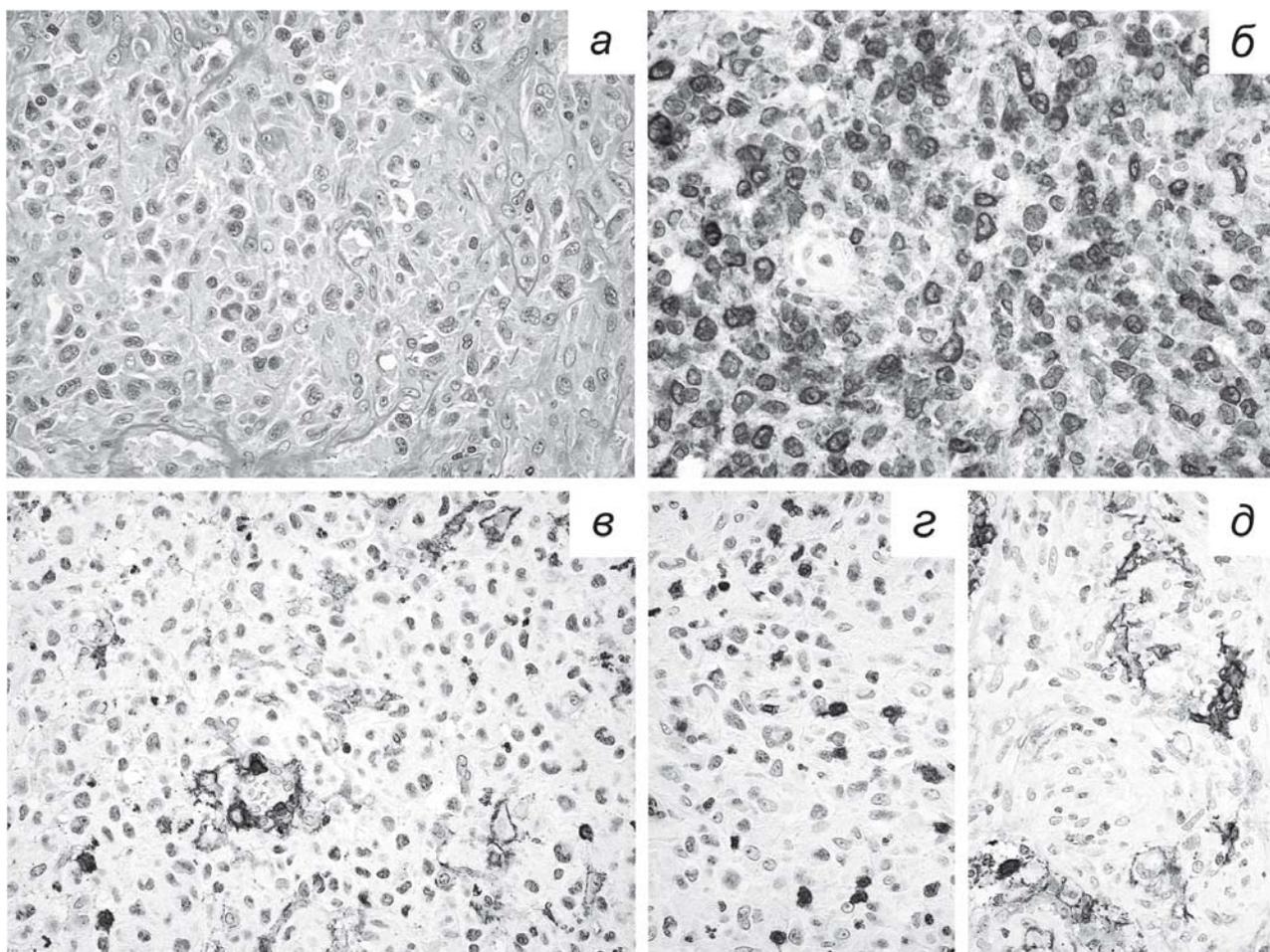


Рис. 9. Классическая лимфома Ходжкина, вариант с истощением лимфоидной ткани: а – плеоморфные клетки Березовского-Штернберга-Рид образуют опухолевую ткань; б – экспрессия CD30 опухолевыми клетками; в – опухолевые клетки не экспрессируют общелейкоцитарный антиген CD45RB; г – опухолевые клетки не экспрессируют CD3; д – некоторые плеоморфные клетки Березовского-Штернберга-Рид слабо экспрессируют CD20.

а). Возможен интерфолликулярный рост опухоли с сохранением реактивных фолликулов [8]. Некоторые опухолевые клетки могут напоминать активированные крупные лимфоидные клетки или иммунобласты. Количественный состав реактивно-воспалительного окружения отличается от случая к случаю. Иногда эозинофильные гранулоциты многочисленны и формируют подобие «эозинофильных абсцессов». Встречаются случаи с большим количеством эпителиоидных макрофагов и формированием эпителиоидных гранул, могут также обнаруживаться очаги некрозов и зоны фиброза. Фиброзная ткань при смешанно-клеточном варианте лимфогранулематоза не образует слоев, полос или дуг; фиброз часто имеет интерстициальный характер, коллаген не обладает свойством двойного лучепреломления в поляризованном свете.

Классическая лимфома Ходжкина, вариант с истощением лимфоидной ткани

Редкий вариант классической лимфомы Ходжкина, на который приходится не более 1-5% наблюдений. В лимфатических узлах могут быть изменения двух типов. Истощение лимфоидной ткани по типу диффузного фиброза

характеризуется довольно однородным, диффузным сетчатым фиброзом с наличием аморфного гомогенного эозинофильного бесклеточного вещества в петлях коллагеновых волокон, не обладающих свойством двойного лучепреломления в поляризованном свете. Общее количество клеточных элементов, особенно лимфоцитов, снижено. Диагностические клетки Березовского-Штернберга-Рид редки, хотя могут встречаться более клеточные участки с повышенным числом опухолевых клеток. При ретикулярном типе резко преобладают и типичные, и уродливые клетки Березовского-Штернберга-Рид, иногда опухоль приобретает саркоматозный вид (рис. 9 а). Клетки реактивно-воспалительного окружения единичны. Опухолевая ткань при лимфоме Ходжкина с истощением лимфоидной ткани часто некротизируется [3, 20].

Классическая лимфома Ходжкина с большим количеством лимфоцитов

Диагностируется приблизительно в 5% классической лимфомы Ходжкина. Описаны следующие типа роста: нодулярный (преобладает), диффузный и интерфолликулярный. Опухолевые клетки, как правило, выявляются ближе к периферии узлов, могут быть классического типа, но

Таблица 2

Иммунофенотип различных типов лимфомы Ходжкина (М. Vuberg с изменениями [25])

Тип лимфомы Ходжкина	Маркер								Прочие
	CD3	CD15	CD20	CD30	CD45RB	Oct2	J цепь	EMA	
Лимфома Ходжкина, нодулярный тип лимфоидного преобладания	-	-	+	-	+	+	+	+/-	CD57+ розетки CD23+ ФДК EBV-
Классическая лимфома Ходжкина	-	+/-	-/+	+	-	-/+	-	-	EBV+

Примечание: (+) – более 90% случаев позитивны; (+/-) – 50-90% случаев позитивны; (-/+) – 10-50% случаев позитивны; (-) – менее 10% случаев позитивны

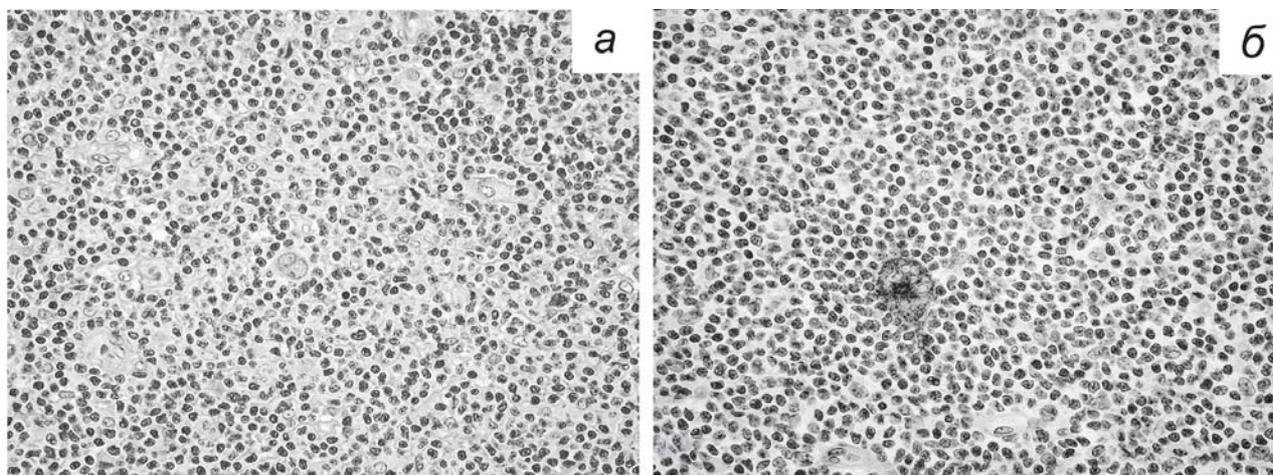


Рис. 10. Классическая лимфома Ходжкина с большим количеством лимфоцитов: а – одиночная опухолевая клетка на фоне мелкоклеточного реактивного лимфоидного окружения; б – клетка Березовского-Штернберга-Рид, экспрессия CD15.

также встречаются лимфогистиоцитарные клетки и одноядерные формы. Клетки Ходжкина и клетки Березовского-Штернберга-Рид располагаются среди малых лимфоцитов, имеющих морфологию клеток зоны мантии (рис. 10 а). Гранулоциты и гистиоциты очень редки или отсутствуют. Встречаются фолликулярные структуры с редуцированными центрами размножения [1].

Иммунофенотип. Все варианты клеток Березовского-Штернберга-Рид при классической лимфоме Ходжкина имеют сходный иммунофенотип. Эти клетки экспрессируют CD30 (100% случаев) (рис. 7 в, 8 б, 9 б) и CD15 (75% случаев) (рис. 7 г, 10 б) на клеточной мембране и в перинуклеарной зоне цитоплазмы (зоне Гольджи). CD20 экспрессируется приблизительно в 40% (рис. 9 д), а ЕМА – менее чем в 5% случаев. Также описана экспрессия виментина, фасцина. Опухолевые клетки не экспрессируют CD45RB (рис. 9 в), J-цепь, кластерин и Т-линейные антигены обнаруживаются в небольшом проценте опухолей [7, 12, 21, 22] (см. табл. 2). При классической лимфоме Ходжкина с разной частотой в зависимости от гистологического типа выявляется вирус Эпштейна-Барр [10]. Среди лимфоидных клеток неопухолевого окружения преобладают CD4- позитивные Т-клетки, CD8+ клеток немногочисленны. Т-клетки нередко обнаруживают экспрессию цитотоксических молекул, CD57- не определяется.

Исследование трепанобиопсий костного мозга у больных лимфомой Ходжкина

Поражение костного мозга наблюдается приблизительно у 5-15% больных лимфомой Ходжкина, как правило, имеющих продвинутую фазу опухолевого процесса. Вовлечение костного мозга чаще всего отмечается при смешанно-клеточном варианте и нодулярном склерозе. Не следует определять гистологический вариант лимфомы Ходжкина по изменениям в костном мозге, так как особенности микроокружения могут изменить морфологическую картину опухоли.

При первичном обследовании больного с установленным диагнозом лимфомы Ходжкина необходимо выполнять билатеральную трепанобиопсию подвздошных костей и стремиться получать биоптат большего размера [19, 26]. Если у пациента поражение костного мозга обнаружено не было, билатеральную трепанобиопсию выполняют при обследовании при отсутствии эффекта от проводимой терапии или при прогрессировании заболевания на фоне лечения. При наличии положительного эффекта лечения (полная ремиссия, недоказанная полная ремиссия, неполная ремиссия) пациентам, не имевшим поражения костного мозга, трепанобиопсию не делают. У больных с поражением костного мозга все последующие после первичного обследования трепанобиопсии выполняют с двух сторон.

При исследовании трепанобиоптатов костного мозга для выяснения степени распространенности лимфомы Ходжкина (стадирования) возможен один из четырех вариантов гистологических изменений [9, 14, 15, 16]:

1) обнаружены типичные клетки Березовского-Штернберга-Рид или клетки Ходжкина на характерном гистологическом фоне, соответствующем вариантам классической лимфомы Ходжкина;

2) на гистологическом фоне, соответствующем вариантам классической лимфомы Ходжкина, или на фоне очагового (диффузного) фиброза костного мозга обнаружены клетки с явной опухолевой морфологией (атипичные клетки), но не имеющие характерных признаков клеток Березовского-Штернберга-Рид и клеток Ходжкина;

3) зоны фиброза или некроза костного мозга;

4) гистологические признаки поражения костного мозга лимфомой Ходжкина не обнаружены, возможны реактивные изменения миелоидной ткани

У пациентов с морфологически верифицированной по биопсии лимфатического узла лимфомой Ходжкина изменения первого и второго типов определяют как поражение костного мозга. При отсутствии морфологического диагноза лимфомы Ходжкина по биопсии лимфатического узла или другого органа атипичные клетки в очагах поражения костного мозга первого и второго типов должны быть верифицированы с помощью иммуногистохимического метода. Для дифференциального диагноза лимфомы Ходжкина минимальный состав панели должен включать антитела к CD3, CD15, CD20, CD30, CD45RB, ЕМА.

У пациентов с морфологически верифицированной по биопсии лимфатического узла лимфомой Ходжкина и клинически установленной I, II или III стадией, при обнаружении изменений третьего типа, ткань трепанобиоптата, оставшаяся в парафиновом блоке, должна быть полностью исследована с помощью серийных ступенчатых срезов. Если в серийных ступенчатых срезах клетки Березовского-Штернберга-Рид и клетки Ходжкина типичного строения обнаружены не будут (в том числе с применением иммуногистохимического исследования с антителами к CD30), билатеральную трепанобиопсию необходимо повторить. Если при повторной билатеральной трепанобиопсии изменения, соответствующие поражению костного мозга лимфомой Ходжкина, не будут обнаружены, необходимо применение лучевых методов оценки состояния костного мозга (МРТ, ПЭТ, сканирование с изотопом галлия).

У пациентов с несомненными проявлениями IV клинической стадии лимфомы Ходжкина изменения костного мозга третьего типа не являются показанием для повторного выполнения трепанобиопсии.

В заключение необходимо отметить, что цитологическое исследование пунктата лимфатического узла недостаточно для диагностики лимфом. В каждом случае диагноз лимфомы Ходжкина, как и неходжкинских лимфом, должен сопровождаться инцизионной или эксцизионной биопсией и гистологическим исследованием патологического очага. В случаях, когда опытный патоморфолог, специализирующийся на диагностике опухолей лимфоидной ткани, располагает гистологическими препаратами безукоризненного качества и обнаруживает абсолютно ясные морфологические признаки классической лимфомы Ходжкина, диагноз может быть установлен без иммуногистохими-

ческого исследования. Поскольку перечисленные условия: опыт патоморфолога, качество микропрепаратов, типичное строение опухоли – признаки субъективные, приме-

нение иммуно-гистохимического исследования для верификации диагноза лимфомы Ходжкина должно быть правилом повседневной практической работы.

Литература

1. *Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K. 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. – Vol.96. – № 5. – P.1889-1899.
2. *Anagnostou D, Parker JW, Taylor CR. et al.* Lacunar cells of nodular sclerosing Hodgkin's disease: an ultrastructural and immunohistologic study // *Cancer*. – 1977. – Vol.39. – №3. – P.1032-1043.
3. *Bearman RM, Pangalis GA, Rappaport H.* Hodgkin's disease, lymphocyte depletion type: a clinicopathologic study of 39 patients // *Cancer*. – 1978. – Vol.41. – №1. – P.293-302.
4. *Bennett MH, MacLennan KA, Easterling MJ. et al.* The prognostic significance of cellular subtypes in nodular sclerosing Hodgkin's disease: an analysis of 271 non-laparotomised cases (BNLI report no. 22) // *Clin Radiol*. – 1983. – Vol.34. – №5. – P.497-501.
5. *Ben-Yehuda-Salz D, Ben-Yehuda A, Polliack A. et al.* Syncytial variant of nodular sclerosing Hodgkin's disease. A new clinicopathologic entity // *Cancer*. – 1990. – Vol.65. – №5. – P.1167-1172.
6. *Burns BF, Colby TV, Dorfman RF.* Differential diagnostic features of nodular L & H Hodgkin's disease, including progressive transformation of germinal centers // *Am. J. Surg. Pathol*. – 1984. – Vol.8. – №4. – P.253-261.
7. *Chittil SM, Caveriviere P, Schwarting R. et al.* Monoclonal antibodies in the diagnosis of Hodgkin's disease. The search for a rational panel // *Am. J. Surg. Pathol*. – 1988. – Vol.12. – №1. – P.9-21.
8. *Doggett RS, Colby TV, Dorfman RF.* Interfollicular Hodgkin's disease // *Am. J. Surg. Pathol*. – 1983. – Vol. 7. – №2. – P.145-149.
9. *Franco V, Tripodo C, Rizzo A. et al.* Bone marrow biopsy in Hodgkin's lymphoma // *Eur. J. Haematol*. – 2004. – Vol.73. – №3. – P.149-155.
10. *Herbst H, Niedobitek G, Kneba M. et al.* High incidence of Epstein-Barr virus genomes in Hodgkin's disease // *Am. J. Pathol*. – 1990. – Vol.137. – №1. – P.13-18.
11. *Jaffe ES, Harris NL, Stein H. et al. eds.* Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press. – 2001. – P. 351.
12. *Kadin ME, Dreus R, Samel A. et al.* Hodgkin's lymphoma of T-cell type: clonal association with a CD30+ cutaneous lymphoma // *Hum Pathol*. – 2001. – Vol.32. – №11. – P.1269-1272.
13. *Kamel OW, Gelb AB, Shibuya RB. et al.* Leu 7 (CD57) reactivity distinguishes nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease from nodular sclerosing Hodgkin's disease, T-cell-rich B-cell lymphoma and follicular lymphoma // *Am. J. Pathol*. – 1993. – Vol.142. – №2. – P.541-546.
14. *Kinney MC, Greer JP, Stein RS. et al.* Lymphocyte-depletion Hodgkin's disease. Histopathologic diagnosis of marrow involvement // *Am. J. Surg. Pathol*. – 1986. – Vol.10. – №3. – P.219-226.
15. *Lambertenghi-Deliliers G, Annaloro C, Soligo D. et al.* Incidence and histological features of bone marrow involvement in malignant lymphomas // *Ann. Hematol*. – 1992. – Vol.65. – №2. – P.61-65.
16. *Lukes RJ.* Criteria for involvement of lymph node, bone marrow, spleen, and liver in Hodgkin's disease // *Cancer. Res*. – 1971. – Vol.31. – №11. – P.1755-1767.
17. *Lukes RJ, Butler JJ.* The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease // *Cancer Res*. – 1966. – Vol.26. – №6. – P.1063-1083.
18. *Mason DY, Banks PM, Chan J. et al.* Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. A distinct clinicopathological entity // *Am. J. Surg. Pathol*. – 1994. – Vol.18. – №5. – P.526-530.
19. *Menon NC, Buchanan JG.* Bilateral trephine bone marrow biopsies in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma // *Pathology*. – 1979. – Vol.11. – №1. – P.53-57.
20. *Neiman RS, Rosen PJ, Lukes RJ.* Lymphocyte-depletion Hodgkin's disease. A clinicopathological entity // *N. Engl. J. Med*. – 1973. – Vol.288. – №15. – P.751-755.
21. *Pinkus GS, Pinkus JL, 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. – Vol.150. – №2. – P.543-562.
22. *Pinkus GS, Said JW.* Hodgkin's disease, lymphocyte predominance type, nodular—a distinct entity? Unique staining profile for L&H variants of Reed-Sternberg cells defined by monoclonal antibodies to leukocyte common antigen, granulocyte-specific antigen, and B-cell-specific antigen // *Am. J. Pathol*. – 1985. – Vol.118. – №1. – P.1-6.
23. *Pinkus GS, Said JW.* Hodgkin's disease, lymphocyte predominance type, nodular—further evidence for a B cell derivation. L & H variants of Reed-Sternberg cells express L26, a pan B cell marker // *Am. J. Pathol*. – 1988. – Vol.133. – №2. – P.211-217.
24. *von Wasielewski S, Franklin J, Fischer R. et al.* Nodular sclerosing Hodgkin disease: new grading predicts prognosis in intermediate and advanced stages // *Blood*. – 2003. – Vol.101. – №10. – P.4063-4069.
25. *Vyberg M.* DakoCytomation Antibody Algorithm // www.dakocytomation.dk.
26. *Wang J, Weiss L M, Chang K L. et al.* Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination: significance of morphologic and ancillary technique study in malignant // *Cancer*. – 2002. – Vol.94. – №5. – P.1522-1531.

Поступила в редакцию 30.05.2007 г.