[1]Національний інститут раку, Київ
[2]Кримська Республіканська установа «Онкологічний клінічний диспансер», Сімферополь

БІОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ЛІМФОМИ ХОДЖКІНА (огляд літератури)

Н.М. Свергун[1], Н.М. Храновська[1], І.А. Крячок[1], О.І. Новосад[1], І.Б. Титоренко[1], А.В. Мартинчик[1], К.С. Філоненко[1], А.А. Амдієв[2]

Адреса:
Свергун Наталія Миколаївна
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
Тел.: 067-74-304-74
E-mail: svergun-nataly@rambler.ru

Ключові слова: *лімфома Ходжкіна, прогноз перебігу захворювання, біологічні фактори ризику.*

Стаття присвячена огляду сучасних напрямків пошуку прогностичних критеріїв перебігу лімфоми Ходжкіна, основаних на вивченні та розумінні біології захворювання, а також можливостей їх застосування у клінічній практиці.

Лімфома Ходжкіна (ЛХ) — це злоякісна лімфома, яка характеризується наявністю клітин Ходжкіна та Рід — Березовського — Штернберга (РБШ) в ураженій тканині. ЛХ є відносно рідкісною патологією і становить 0,5–1% усіх злоякісних новоутворень та близько 30% від загальної кількості лімфом у жителів розвинутих країн. В той же час у віковій категорії 15–24 років на ЛХ припадає кожен 6-й онкологічний діагноз. Захворюваність на ЛХ має 2 вікові піки: перший припадає на вік 15–35 років, а другий спостерігається після 50–60 років [1, 2].

Сучасні схеми комбінованої хіміопроменевої терапії дозволили суттєво підвищити ефективність лікування хворих на ЛХ незалежно від стадії захворювання. Так, у розвинутих країнах показник 5-річної загальної виживаності становить 96% [3], тоді як в Україні не перевищує 70,9% [4]. Успіхи у лікуванні ЛХ багато в чому визначаються диференційним підходом до терапії різних груп хворих, виділених на основі несприятливих прогностичних факторів [5, 6]. Виділення несприятливих факторів перебігу захворювання та принцип розподілу хворих на прогностичні групи можна віднести до концептуальних ідей у лікуванні ЛХ, незважаючи на те, що різні дослідницькі центри використовують різні комплекси прогностичних факторів, що суттєво впливає на формування цих груп. Крім того, у кожній прогностичній групі лишається приблизно 10–20% хворих, для яких запропоновані програми лікування не є достатньо ефективними. Тому перед вченими постало питання пошуку нових факторів ризику — лабораторно-клінічних, імунологічних, молекулярно-генетичних, на основі яких можна було б прогнозувати більш агресивний перебіг ЛХ й визначити групу хворих, які потребують інтенсифікації терапії.

Пошук нових показників, що характеризують перебіг ЛХ, базується на вивченні патогенетичних аспектів пухлинного росту. На сьогоднішній день усі «фактори ризику», що активно обговорюються в літературі, можна умовно розділити на декілька груп:

- 1) фактори, що визначаються біологією самої пухлини (кількість пухлинних клітин, їх проліферативна активність, схильність до апоптозу, ступінь експресії різних антигенів, генетичні особливості пухлини);
- 2) фактори, пов'язані з реактивним мікрооточенням (клітинний та кількісний склад реактивного інфільтрату, експресія активаційних антигенів);
- 3) фактори, що відображають взаємодію пухлинних клітин з оточуючими клітинними елементами (рівень експресії різноманітних цитокінів, хемокінів та молекул адгезії);
- 4) показники, що характеризують функціональний стан природної та специфічної ланок імунної системи хворих [7, 8].

Як один із потенційних прогностичних факторів перебігу ЛХ розглядають наявність геному ***вірусу Епштейна — Барр (ЕБВ)*** в ураженій тканині. За даними різних авторів, приблизно 40–60% випадків класичної ЛХ (кЛХ) містять геном ЕБВ [9]. Цілком можливо, що залежно від наявності чи відсутності вірусу в пухлині, існує 2 форми ЛХ: перша форма виникає у імунологічно-компетентних пацієнтів без асоціації з ЕБВ, друга — у пацієнтів з різноманітними дисфункціями імунної системи і асоційована з ЕБВ [10].

У ЕБВ$^+$ випадках ЛХ вірусний геном знаходиться в моноклональній формі, що вказує на те, що зараження клітин вірусом мало місце ще до їх клональної експансії. У більшості випадків вірус зберігається протягом всього періоду захворювання, і його можна виявити в декількох вогнищах розвитку ЛХ [10].

Більшість авторів вказують, що ЕБВ$^+$ ЛХ значно частіше зустрічається у чоловіків, ніж у жінок, у осіб, старших 45 років, у хворих з III і IV стадією захворювання та у пацієнтів з наявністю В-симптомів. Усі ці показники є несприятливими

прогностичними факторами перебігу ЛХ [11], і на перший погляд здавалося б логічним віднести ЕБВ до «факторів ризику» ЛХ. Однак єдиної думки щодо ролі вірусу у прогнозуванні перебігу ЛХ все ще не існує. Одні автори вказують на позитивний вплив ЕБВ, інші — на негативний. Ці відмінності можуть бути пов'язані з етнічними особливостями хворих, включених в дослідження, принципом відбору пацієнтів та видом статистичного аналізу, що використовували дослідники. Крім того, як виявилося, важливу роль у прогнозуванні перебігу ЕБВ$^+$ ЛХ відіграє вік пацієнтів [12]. Так, у 2001 р. американськими вченими було проведено великомасштабне дослідження із залученням 395 жінок, хворих на ЛХ, та показано, що 10-річна загальна виживаність хворих на ЛХ жіночої статі віком від 19 до 44 років істотно не залежить від наявності чи відсутності геному ЕБВ у пухлинній тканині. Разом з тим серед жінок, старших 45 років, негативний вплив вірусу на виникнення і перебіг ЛХ не викликав сумнівів. Зокрема, ЕБВ$^+$ випадки ЛХ значно частіше зустрічалися у жінок похилого віку від 60 до 79 років (78% проти 43% у молодшій віковій групі) з III та IV стадією захворювання (59% проти 34% при менш поширеному процесі). Крім того, у жінок, старших 45 років, було зафіксовано в 3 рази вищий показник смертності у випадку ЕБВ$^+$ статусу ЛХ (незалежно від стадії та гістологічного підтипу захворювання), ніж у випадку ЕБВ$^-$ статусу ЛХ у цій самій віковій групі [13]. Схожі результати негативного впливу наявності ЕБВ у пухлині на перебіг ЛХ у осіб, старших 50 років, але вже незалежно від статі, було отримано й іншими вченими [14, 15]. Цілком можливо, що відмінності впливу ЕБВ на перебіг ЛХ у пацієнтів різних вікових груп пов'язані зі зниженням ЕБВ-специфічного клітинного імунітету з віком [12]. Але є роботи, в яких вказують на негативну роль геному вірусу, присутнього в пухлинній тканині, незалежно від віку. Так, в одній з останніх робіт тайванських вчених було показано, що 2-річний показник загальної та безрецидивної виживаності хворих на ЛХ є значно вищим у ЕБВ$^-$ випадках ЛХ, ніж у ЕБВ$^+$ (98% проти 68% та 77% проти 45% відповідно). Крім того, первинно рефрактерні форми ЛХ значно частіше зустрічаються серед ЕБВ$^+$ випадків ЛХ, ніж серед ЕБВ$^-$ (38% проти 9%) [16]. Водночас ряд дослідників [17, 18] вказують, що загальна виживаність хворих на ЛХ не залежить від присутності ЕБВ у пухлинній тканині, але його наявність позитивно впливає на тривалість безрецидивного періоду. Так, австрійськими вченими було продемонстровано, що у хворих з ЕБВ$^+$ ЛХ середня тривалість безрецидивного періоду була значно вища, ніж у хворих з ЕБВ$^-$ ЛХ, навіть за наявності багатьох факторів ризику, зокрема III чи IV стадії захворювання та похилого віку (99 міс проти 49 міс відповідно) [18]. Крім того, у деяких роботах ЕБВ$^+$ статус ЛХ корелює із частішим досягненням повної відповіді на лікування незалежно від віку та стадії захворювання [17].

Останнім часом з'являються публікації щодо ролі наявності ЕБВ у периферичній крові пацієнтів з ЕБВ$^+$ ЛХ [93]. Нещодавно дослідниками було показано, що за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з детекцією результатів у режимі реального часу можна не тільки виявити інфіковані клітини у периферичній крові, а підрахувати кількість копій ДНК вірусу у плазмі крові [19, 20]. Так, у пацієнтів з ЕБВ$^+$ ЛХ до лікування у крові виявлено підвищену кількість В-клітин пам'яті, інфікованих вірусом, а також вищу концентрацію ДНК вірусу у порівнянні з ЕБВ-негативними випадками ЛХ та практично здоровими людьми [21, 22]. Деякі автори не виключають можливості проведення моніторингу ефективності терапії ЕБВ-асоційованих лімфом та раннього (до клінічних проявів) виявлення рецидиву захворювання на основі підрахунку кількості копій ДНК вірусу в периферичній крові [22–24].

Стан імунної системи у хворих на ЛХ також розглядають як фактор прогнозування перебігу захворювання. Вивченню патогенезу ЛХ та характеру імунної відповіді на злоякісно трансформовані клітини РБШ присвячено цілу низку наукових досліджень. Встановлено, що в процесі розвитку ЛХ можуть відбуватися різноманітні реакції імунної системи, і це може призводити як до пригнічення пухлинного росту, так і до його стимуляції. Характер імунної відповіді при ЛХ порушений за типом хронічної повільно прогресуючої реакції «трансплантат проти господаря» [25]. Особливістю ЛХ є зменшення кількості В-лімфоцитів, підвищення вмісту моноцитів, Т-клітин, рівнів основних класів імуноглобулінів, компонентів комплементу та IFN-α у периферичній крові хворих. Лімфоцитопенія, що в основному зумовлена зниженням вмісту В-клітин, вважається несприятливим прогностичним фактором при ЛХ. Причина лімфоцитопенії при ЛХ є невідомою, але вона може бути пов'язана з виснаженням імунної системи хворого у зв'язку з тривалим запальним (пухлинним) процесом, свідчити про наявність імуносупресії чи імунодефіциту, що, можливо, є фактором ризику розвитку захворювання [26]. Свідченням цього є значно частіше виникнення ЛХ у осіб з первинними імунодефіцитами та вірусасоційованими імунодефіцитними станами (ВІЛ- та ЕБВ-асоційовані), а також у хворих, що проходили хіміо- та променеву терапію з приводу інших онкологічних захворювань [10]. Для пацієнтів із кЛХ характерне пригнічення функціонування клітинної ланки імунітету: зниження реакції гіперчутливості сповільненого типу, зниження антиген-активованої проліферації Т- і В-лімфоцитів, зниження імунорегуляторного індексу — CD4 : CD8. У пацієнтів з некласичною формою ЛХ значно рідше виявляють пригнічення імунітету [7, 26].

На даний час відомо, що для оцінки протипухлинної імунної відповіді необхідно визначати кількість та потенціал як цитотоксичних, так і супресорних клітин [27]. Одним із найактуальніших напрямків є дослідження субпопуляції Т-регуляторних (Трег) клітин при ЛХ [28–30]. Дослідження останніх років показали, що популяція Трег клітин ($CD4^+CD25^{hi}Foxp3^+$) грає важливу роль у забезпеченні імунологічної аутотолерантності та негативному контролі як патологічних, так і фізіологічних імунних реакцій [27, 31]. У більшості пацієнтів з ЛХ кількість Трег клітин в крові є підвищеною протягом усього часу захворювання і навіть після 5–10 років повної ремісії [29]. Роль і місце цих клітин у виникненні та перебігу захворювання до кінця незрозуміла. Значне збільшення кількості Трег клітин в крові пацієнтів з ЛХ може бути пов'язано з пригніченням пухлиноспецифічної протипухлинної імунної відповіді, що в свою чергу може впливати на ефективність лікування хворих та тривалість життя.

Особливий інтерес при ЛХ також становить вивчення ефекторних функцій цитотоксичних клітин, взаємозв'язку кількісних показників та ефекторної активності природних кілерних клітин (ПКК) та природних кілерних Т-клітин (ПКТ) в якості прогностичних критеріїв ЛХ. Для деяких типів неходжкінських лімфом (НХЛ) було встановлено, що кількість ПКК в периферичній крові та їх функціональна активність можуть відігравати критичну роль у результатах лікування хворих та впливати на показники виживаності [32].

Клітинний склад мікрооточення клітин Ходжкіна та РБШ. Унікальною характеристикою ЛХ є наявність 2 компонентів у загальній масі пухлинної тканини, а саме: пухлинних клітин Ходжкіна і РБШ та реактивних клітин, що їх оточують. За даними багатьох дослідників, пухлинні клітини становлять приблизно 1–10% від загальної маси пухлинної тканини [32–34]. Реактивний клітинний інфільтрат ураженої тканини при ЛХ є неоднорідним і складається з лімфоцитів, макрофагів, еозинофілів, плазматичних клітин, клітини строми і фібробластів. Враховуючи співвідношення цих компонентів, розрізняють 4 основні варіанти кЛХ: з нодулярним характером склерозу, змішано-клітинний, лімфоїдного виснаження і лімфоїдного переважання [35, 36].

Дослідження імунологічних особливостей пухлинної тканини при ЛХ, зо-

крема аналіз різноманітних імунофенотипових та функціональних характеристик клітин мікрооточення є перспективним напрямком пошуку прогностичних факторів при ЛХ [33]. Саме інфільтрат, що складається з непухлинних клітин, відіграє суттєву роль у забезпеченні «життєдіяльності» пухлинних клітин шляхом міжклітинних взаємодій, супресії цитотоксичної імунної відповіді [37, 38].

За даними багатьох авторів, саме клітинний набір, імунофенотип і генотип клітин реактивного мікрооточення впливають на прогноз захворювання і чутливість до хіміотерапії [39, 40]. Розглядається також можливість застосування таргетної терапії моноклональними антитілами, спрямованої на реактивне мікрооточення [41, 42].

У більшості випадків мажорну частку клітин мікрооточення становлять Т-лімфоцити. Співвідношення $CD4^+/CD8^+$-лімфоцитів становить від 4:1 до 6:1 [43]. Деякі Т-клітини формують розетки навколо клітини РБШ. Такі Т-клітини мають фенотип фолікулярних Т-клітин з експресією CD3/CD4/CD57, bcl6, PD1 та хемокіну CXCL13, що, як відомо, забезпечує хоумінг В-лімфоцитів та має важливе значення у Т-залежному процесі дозрівання афінності [44–46]. Клітини РБШ експресують на своїй поверхні молекули, що є необхідними для взаємодії Т- і В-клітин (CD40, MHC class II, CD80, CD86) [7]. Наявність Т-розеток свідчить про важливу роль Т-лімфоцитів у виживанні клітин РБШ [47]. Збільшення кількості $CD4^+$ Т-клітин в пухлинному інфільтраті пов'язане зі зменшенням кількості $CD4^+$ Т-клітин у периферичній крові. Ці клітини мігрують в уражені лімфовузли за рахунок хемоатрактантів, таких як TARC, MDC і еотаксин, що виробляються клітинами ЛХ. Експресія цих хемокінів може бути стимульована IL-13 і TNF-α [48, 49]. Раніше вважали, що в мікрооточенні ЛХ переважають Т-хелпери 2-го типу [43]. В даний час зрозуміло, що більшість з цих Т-клітин мають регуляторний потенціал. В основному це натуральні/адаптивні Трег ($CD4^+CD25^+Foxp3^+$) та Трег 1-го типу, що секретують IL-10, а також Т-хелпери 3-го типу, що секретують IL-4, IL-10 та TGF-beta (Тх3). Присутність великої кількості Трег у мікрооточенні ЛХ є результатом не тільки хемотаксису цих клітин, а стимульованої клітинами РБШ диференціації наївних $CD4^+$ Т-лімфоцитів мікрооточення у Трег [50, 51].

Трег пригнічують імунну відповідь в ураженій тканині в основному за рахунок супресії цитотоксичних Т-клітин і забезпечують уникнення клітинами РБШ імунологічного нагляду [36]. Трег клітини значно частіше виявляються у $ЕБВ^+$ випадках. Було зазначено, що ЕБВ виступає в ролі «посередника» у залученні Трег, зокрема EBVNA1 (Epstein — Barr virus nuclear antigen 1), у клітинах РБШ стимулює підвищення секреції хемокіну CCL20 і таким чином забезпечує міграцію Трег [36, 52]. Трег клітини значно частіше виявляють при кЛХ. Високий вміст натуральних Трег серед інфільтруючих лімфоцитів було навіть запропоновано в якості можливого маркера для диференційної діагностики кЛХ [53]. Тх3 частіше виявляються при варіанті кЛХ нодулярний склероз. Трег клітини з фенотипом $CD4^+CD8^+CD1a^-TdT^-$ («double positive») рідко зустрічаються при кЛХ, але у 56% некласичної ЛХ становлять 38% всіх Т-клітин. Вони продукують TNF-α, IL-13, IL-4 і IL-5 значно інтенсивніше, ніж звичайні зрілі Т-клітини [36].

У 2005 році було вперше висловлено гіпотезу про сприятливий прогноз перебігу захворювання при присутності Трег клітин у мікрооточенні ЛХ. T. Alvaro та співавтори опублікували результати досліджень субпопуляційного складу Т-клітин пухлинного інфільтрату у 257 пацієнтів з ЛХ та його ролі у прогнозуванні перебігу захворювання, зокрема було встановлено, що присутність у інфільтраті великої кількості $Foxp3^+$Трег клітин (> 25 клітин в полі зору) корелює зі сприятливим прогнозом перебігу ЛХ, тоді як відсутність або ж мала частка $Foxp3^+$ Т-лімфоцитів (1–10 клітин у полі зору) поряд з великою кількістю $TIA\text{-}1^+$ цитотоксичних Т-клітин є незалежним несприятливим прогностичним фактором і пов'язана зі зниженням показника загальної та безрецидивної виживаності хворих на ЛХ. У хворих з рецидивами захворювання у мікрооточенні також було виявлено значну кількість $TIA\text{-}1^+$ клітин, особливо навколо клітин РБШ [39].

У 2007 р. групою американських вчених було показано, що зменшення відношення $FoxP3^+$клітин до $granzymeB^+$ клітин передбачає зниження показника загальної виживаності хворих на ЛХ [54]. У 2008 р. швейцарськими вченими було продемонстровано, що збільшення кількості Трег в інфільтраті (> 40 клітин/мм^2) є сприятливим прогностичним фактором перебігу ЛХ та деяких форм НХЛ [55].

Проте результати останніх досліджень, опубліковані групою німецьких вчених на чолі з S. Schreck, піддають сумніву позитивну роль Трег клітин у прогнозуванні перебігу ЛХ. Проаналізувавши зразки пухлинної тканини 87 пацієнтів, автори дослідження продемонстрували, що високий показник відношення Трег до Т-хелперів 2-го типу може бути пов'язаний з істотним зниженням показника безрецидивної виживаності [56].

В-лімфоцити зазвичай становлять мінорну фракцію мікрооточення клітин РБШ. За результатами декількох досліджень, збільшення кількості В-клітин у мікрооточенні ЛХ (інтенсивність імуногістохімічних (ІГХ) реакцій > 2) корелює зі сприятливим перебігом захворювання та зростанням показника безрецидивної виживаності [57,58]. Хоча є публікації, автори яких вказують, що присутність у інфільтраті ЛХ великої кількості $CD20^+$ В-клітин характерно для хворих з розповсюдженими стадіями захворювання (III–IV) [40].

ПКК, як і цитотоксичні $CD8^+$ лімфоцити становлять мінорну популяцію в мікрооточенні. Збільшення кількості функціонально активних ПКК (GrB^+) у пухлинному інфільтраті значно частіше зустрічається у хворих чоловічої статі та у пацієнтів з III–IV стадією ЛХ та корелює з несприятливим перебігом захворювання [54].

У клітинному інфільтраті ЛХ часто виявляють значну кількість *еозинофілів та тучних клітин*. Особливо це характерно для підваріанту кЛХ нодулярний склероз. Деякі цитокіни та хемокіни можуть активувати ці клітини та стимулювати їх міграцію. Зокрема експресія клітинами мікрооточення IL-5 та еотаксину (викликана експресією IL-13 та TNF-α) пов'язана з еозинофілією. Виражена інфільтрація пухлинної тканини еозинофілами і тучними клітинами може індукувати проліферацію пухлинних клітин та блокувати їх апоптоз (CD30L–CD30 механізм), тому розглядається в якості несприятливого прогностичного фактора перебігу кЛХ [59–62].

Міграція *макрофагів (Мф)* у мікрооточення ЛХ відбувається за рахунок хемоатрактантів, таких як CSF-1, CCL-2, CCL-5, CCL-7, CCL-8, що продукуються клітинами РБШ, власне Мф та деякими іншими компонентами реактивного інфільтрату. Мф значно частіше виявляють у $ЕБВ^+$ випадках ЛХ. Можлива прогностична роль Мф у перебігу ЛХ була вперше запропонована у 80-х рр. XX ст., та до сьогодні це питання залишається дискусійним, хоч більшість науковців схиляються до думки щодо негативної ролі клітин запалення, у тому числі Мф, у прогнозуванні перебігу захворювання. Результати досліджень декількох груп вчених підтверджують, що збільшення кількості $CD68^+$ та $CD163^+$ Мф корелює з $ЕБВ^+$ випадками ЛХ, а також із несприятливим прогнозом перебігу захворювання (ризиком виникнення рецидивів, зниженням показника 10-річної безрецидивної та загальної виживаності) [63, 64]. Крім того, аналіз профілю експресії генів клітинами мікрооточення показав кореляцію між високим рівнем експресії генів, асоційованих з Мф (STAT1, ALDH1A1, MMP11), та гіршою ефективністю лікування хворих на ЛХ [40, 64].

На сьогодні існує лише одна публікація, автори якої стверджують про позитивну роль Мф мікрооточення у перебігу ЛХ [65], а також декілька робіт, результати яких показали відсутність асоціації між кількістю $CD68^+$ і $CD163^+$

Мф у інфільтраті клітин РБШ та перебігом ЛХ [66].

Наявність та розташування *фолікулярних дендритних клітини (ФДК)* було вивчено при всіх гістологічних варіантах ЛХ з використанням ІГХ методів. Ці дослідження продемонстрували близьке просторове розміщення клітин Ходжкіна і РБШ та ФДК. Результати декількох робіт вказують на кореляцію між відсутністю ФДК у мікрооточенні та несприятливим перебігом ЛХ. Але науковці підкреслюють, що не тільки кількість ФДК, але й рівень руйнації нормальної структури лімфатичного вузла можуть бути важливими параметрами для прогнозування ЛХ [67, 68].

Хромосомні аберації, генетичні мутації та епігенетичні події. Стрімкий розвиток онкогеноміки відіграв критичну роль у розумінні природи ЛХ. Дослідження захворювання на геномному та епігеномному рівні сприяло не тільки поглибленню знань у галузі біології ЛХ, а й відкрило можливість виявлення підтипів хвороби за генетичними характеристиками, що можуть бути використані в якості прогностичних факторів перебігу ЛХ. І все ж досі результати цих відкриттів не відобразилися на клінічних аспектах, і клініцисти у своїй роботі все ще спираються на морфологічні характеристики новоутворення, що були встановлені ще до середини XX ст. Цьому є декілька причин. Зокрема моніторинг злоякісного клону, який проводять при більшості онкогематологічних патологій, при ЛХ застосовувати достатньо важко, оскільки клітини Ходжкіна та РБШ становлять лише невеликий відсоток пухлинної маси. Мотивація для розроблення таргетної терапії ЛХ дещо знижена у зв'язку з високою ефективністю традиційних схем лікування ЛХ. Однак залишається надія, що розвиток молекулярної біології та генетики дозволить вирішити головні проблеми лікування ЛХ, а саме: виявлення пацієнтів «групи високого ризику», прогнозування розвитку первинної та вторинної резистентності до поліхіміотерапії, а також виникнення хіміо- і радіоіндукованих вторинних новоутворень [69].

За вмістом ДНК клітини РБШ близькі до тетраплоїдних, і майже для всіх них притаманні численні хромосомні аберації, ампліфікації і делеції, а також велика кількість різноманітних генетичних мутацій [70].

Кількісні зміни ДНК (ампліфікації та делеції ділянок хромосом) у клітинах Ходжкіна та РБШ було виявлено за різними даними у 20–50% випадків ЛХ. Ампліфікації в основному стосувалися хромосом 2p, 9p, 12p, 16p, 17p, 17q, 19p, 19q, 20q, 21q, 22q, а делеції — хромосом 21, 1p, 6q23–24, 7q, 8p, 11q, 13q22 [71, 72].

На сьогодні накопичена зовсім невелика кількість даних щодо прогностичної ролі кількісних змін ДНК у прогнозуванні перебігу ЛХ. За даними Steidl та співавторів, збільшення кількості генетичних аберацій істотно не корелює з результатами лікування ЛХ, хоча дещо частіше зустрічається у хворих з несприятливим перебігом захворювання [73]. Цими ж дослідниками було показано, що ампліфікація 16p12.1–13.3 достовірно частіше виникає у пацієнтів з ЛХ, що не відповідають на терапію, асоціюється зі зниженням показника загальної виживаності (p=0,028) та безрецидивної виживаності (p=0,002) хворих. Співвідношення невдач та успіхів лікування у пацієнтів з даною мутацією була 43% проти 10% відповідно (p=0,005). У первинно рефрактерних хворих ампліфікація 16p визначалася у 83,3% випадків, у пацієнтів з ранніми рецидивами — у 33,3%, у пацієнтів з пізніми рецидивами — у 25%. При мультиваріантному статистичному аналізі загальної виживаності хворих ампліфікація 16p виявилася несприятливим прогностичним фактором, незалежним від міжнародного прогностичного індексу [74]. Один з генів, що розташований в даному регіоні, належить до родини "multidrug resistance gene" *ABCC1*, кодує білок родини множинної медикаментозної резистентності MRP1, члена суперродини АТФ-зв'язуючих ABC-протеїнів [75, 76]. Steidl зі співавторами було знайдено наявність ампліфікації гена *ABCC1* та гіперекспресії продукту даного гена MRP1 в резистентних до доксорубіцину клітинах пухлинної лінії ЛХ KMH2. Таким чином, передбачається, що резистентність до лікування у хворих на ЛХ також може бути пов'язана з ампліфікацією *ABCC1* та гіперекспресією MRP1 [56]. Визначення гіперекспресії MRP1 у клітинах РБШ за допомогою методів стандартної ІГХ може бути використано для прогнозування відповіді на лікування у хворих на ЛХ [77].

Транслокації при ЛХ виявляються значно рідше, ніж при інших формах В-клітинних лімфом, і відбуваються в основному із залученням генів важких ланцюгів імуноглобулінів та генів *BCL2* і *BCL6*. Так, більш ніж у 20% випадків ЛХ клітини РБШ містять транслокацію t(14;18)(q32;q21), результатом якої є гіперекспресія гена *BCL2*. Гіперекспресія *BCL2* клітинами РБШ та клітинами мікрооточення (не тільки за рахунок транслокації) асоціюється з резистентністю до лікування та несприятливим прогнозом перебігу захворювання у хворих із гістологічним варіантом кЛХ нодулярний склероз [78].

При ЛХ також було виявлено різноманітні перебудови із залученням гена *BCL6*. Це t(3;22)(q27;q11)/IGL-BCL6, t(3;7)(q27;p12), а також транслокації із залученням 1q та 9p13 хромосом [79, 80]. Дані мутації призводять до змін у регуляції експресії *BCL6*. Питання про роль гіперекспресії *BCL6* клітинами лімфом є суперечливим. Деякі дослідники вказують на те, що високий рівень експресії *BCL6* здатний блокувати індукований хіміопрепаратами апоптоз у клітинах лімфом і таким чином сприяти прогресії захворювання [81]. Інші вчені наводять дані про позитивну кореляцію гіперекспресії *BCL6* і ефективності лікування хворих з деякими формами злоякісних лімфом. Зокрема, показник загальної виживаності є вищим у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому з наявністю мутації у кластері 423 та 443 гена *BCL6*, що призводить до підвищення рівня експресії даного білка [82].

Цікаво, що цитогенетичні дослідження клітин мікрооточення ЛХ виявили достовірно більшу кількість хромосомних аномалій у цих клітинах у порівнянні з реактивним лімфаденітом (1–12% і менше 1% відповідно). Порушення найчастіше стосувалися першої хромосоми [83]. За даними Gravel і співавторів, транслокація t(14;18)(q32;q21) визначалася у непухлинних В-лімфоцитах з мікрооточення клітин РБШ у 32% випадках ЛХ [84].

Дослідження *епігенетичних змін* дали початок новій ері у розумінні базових механізмів канцерогенезу. Досягнення останніх років призвели до зміни уявлень про детермінанти канцерогенезу: виникнення злоякісного новоутворення є наслідком накопичення генетичних та епігенетичних змін у клітинах, а також взаємодії змінених клітин з оточуючими стромальними елементами (мікрооточенням). У даний час не викликає сумнівів невід'ємна роль генетичних змін, тобто змін у структурі генів, у злоякісній трансформації клітин. Потенційно зворотні епігенетичні зміни не торкаються структури і генетичного потенціалу генів, але призводять до спадкової модифікації їх експресії. Роль таких змін вивчена значно менше, однак вже показано взаємодію епігенетичних та генетичних подій, коли одні провокують виникнення інших у процесах пухлинної ініціації та прогресії. Епігенетичні зміни включають три окремих взаємно підсилювальних механізми: зміни в метилуванні ДНК; посттрансляційні модифікації пістонів і ремоделювання хроматину; експресія некодуючої білок РНК: мікроРНК та малі інтерферуючі РНК [85].

Успіхи у вивченні епігенетики у сьогоднішню постгеномну еру мають допомогти виявити та зрозуміти молекулярні механізми раку і, як наслідок, призвести до розробки оптимізованих методів діагностики, лікування та профілактики. Завдяки зворотній природі епігенетичних змін, ферменти, що залучені в їх регулювання, обіцяють бути успішними мішенями протипухлинної терапії [85, 86].

При злоякісних новоутвореннях, у тому числі при лімфомах, епігенетичні

події в основному призводять до пригнічення експресії генів-супресорів пухлинного росту [86].

Деякі дослідники вказують, що саме епігенетичними подіями можна частково пояснити втрату В-клітинного фенотипу клітинами РБШ, зокрема за рахунок інгібування транскрипції генів імуноглобулінів, метилування промоторних ділянок генів *PU.1*, *BOB.1/OBF.1*, *CD19*, *SYK* та *CD79B* [87, 88].

Останнім часом з'являється все більше публікацій про метилування генів у клітинах злоякісних лімфом. При дослідженні метилування промоторів декількох генів у В-клітинних лімфомах виявили, що метилування гена *DAPK1* (death-associated protein kinase gene) зустрічається у 85% випадків фолікулярної лімфоми та у 72,2% випадків MALT-лімфом, метилування гена *GSTP1* — у 75% випадків волосатоклітинного лейкозу та у 55,5% фолікулярної лімфоми [89]. Епігенетичні інактивації гена-супресора пухлинного росту *RASSF1A* характерні в основному для ЛХ. Гіперметилування гена *RASSF1A* (домен 1 RAS-асоційованої родини) було виявлено у 65% первинних пухлин ЛХ і рідко при НХЛ. Інактивація *RASSF1A* є можливим механізмом уникнення апоптозу клітинами РБШ [90]. При кЛХ також було виявлено метилування ДНК, наслідком якого є «мовчання» генів, що кодують інгібітори циклін-залежних кіназ: p16INK4a, p15INK4b, і p18INK4c [90–92]. Метилування гена *p18INK4c* у хворих на ЛХ було асоційовано з відсутністю експресії ферменту та зниженням показника загальної виживаності незалежно від Міжнародного прогностичного індекса [92]. Прогностична та терапевтична роль метилування генів при лімфомах на сьогоднішній день активно досліджується, але досі не опубліковано результатів великомасштабних досліджень.

МікроРНК здатна впливати на патогенез ЛХ за рахунок регуляції активності різноманітних генів. Зокрема гени, що є мішенями для мікроРНК, можуть брати участь у регуляції функції лімфоцитів за рахунок активації генів-супресорів проведення сигналу від рецепторів цитокінів (гени *SOCS1*, *SOCS5*, *SOCS6*) чи пригнічення генів, що відповідають за активність фосфоінозитол-3 кінази (PTEN), блокування, якої пов'язують із виникненням лімфом. Наявність та рівень експресії різноманітних мікроРНК значно варіюють при різних гістологічних варіантах ЛХ та залежно від присутності геному ЕБВ. Вченими було визначено близько 25 видів мікроРНК, характерних лише для кЛХ, та 36 видів, характерних лише для варіантів кЛХ нодулярний склероз та змішано-клітинний [93].

При ЕБВ$^+$ випадках ЛХ було виявлено знижену експресію miR-96, miR-128a та miR-128b та значно вищу експресію miR-155 [93, 94]. Генами-мішенями miR-155 є *AGTR1* (angiotensin II receptor, type 1), *FGF7* (fibroblast growth factor 7), *ZNF537* (TSHZ3; teashirt zinc finger homeobox 3), *ZIC3* (Zic family member 3) та *IKBKE* (inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase epsilon) [95].

Було виявлено, що зниження експресії miR-135a у хворих на ЛХ асоціюється з несприятливим перебігом захворювання та зменшенням показника безрецидивної виживаності. За допомогою miR-135a відбувається зниження регуляції JAK2 (цитоплазматичної тирозинкінази, що бере участь у проведенні сигналу від рецепторів цитокінів), що призводить до зниження рівнів мРНК та білка-інгібітора апоптозу Bcl-xL [96].

Нині активно досліджують *генетичний поліморфізм* багатьох генів як можливих факторів ризику виникнення ЛХ, прогнозування перебігу захворювання, формування лікарської резистентності та розвитку токсичності. Серед них і гени цитокінів, хемокінів та їх рецепторів, гени системи репарації ДНК, гени системи детоксикації, гени родини медикаментозної резистентності та ін.

Зокрема групою італійських вчених було досліджено декілька поліморфних сайтів гена *IL-10* у хворих на ЛХ та встановлено, що мутантні алелі гена у положенні i-592 (AA) та i-1082 (GG) пов'язані з підвищенням рівня IL-10 в плазмі крові і значно частіше виявляються у хворих з розповсюдженими стадіями ЛХ, корелюють із несприятливим перебігом захворювання [97, 98]. Цими ж дослідниками було показано, що гомозиготні носії поліморфного варіанта гена *IL-6* у позиції 174 мають підвищений рівень даного білка в крові та значно гірший прогноз перебігу ЛХ, ніж гомо- чи гетерозиготні носії алелі дикого типу. Групою американських вчених на чолі з Cozen було продемонстровано, що генетично детерміноване підвищення рівня IL-6 в плазмі крові є також фактором ризику розвитку ЛХ [99].

У 2004 р. були опубліковані дані, які свідчать, що регулярне вживання ацетилсаліцилової кислоти знижує ризик виникнення ЛХ завдяки зниженню рівня активації ядерного фактора транскрипції NF-kB шляхом інгібування IkB кінази β, що є активатором NF-kB [100]. Такі результати дали поштовх цілій серії робіт із дослідження генів, задіяних у метаболізмі ацетилсаліцилової кислоти. Так, вченими було виявлено, що ризик виникнення ЛХ пов'язаний з поліморфізмом гена *NFKB1* та не пов'язаний з модулюючими ацетилсаліцилову кислоту генами *IKKA/CHUK*, *PTGS2/COX2*, *CYP2C9*, *UGT1A6*, *LTC4S* [101, 102].

При дослідженні генів репарації ДНК було виявлено, що поліморфізм промотору гена *MLH1* є фактором ризику виникнення вторинних онкологічних захворювань, таких як гостра лейкемія та рак грудної залози після лікування ЛХ [103].

Останнім часом все більше досліджень ведеться у напрямку вивчення спадкового індивідуального потенціалу організму метаболізувати токсичні речовини та їх похідні. Зокрема, активно вивчається роль генетичного поліморфізму генів ферментів I та II фази системи детоксикації у прогнозуванні перебігу ЛХ. Так, французькими дослідниками було встановлено, що поліморфізм гена *уридиндифосфат-глюкоронозилтрансферази* (*UGT1A1*) є незалежним прогностичним фактором перебігу ЛХ: гомозиготний тип успадкування алелі дикого типу асоційований зі зниженням показників загальної та безрецидивної виживаності хворих [104].

Декількома групами вчених у різний час було проаналізовано поліморфізм генів та активність ферментів I фази детоксикації ксенобіотиків, таких як епоксидна гідролаза (EPHX) та декілька цитохромів P450 (CYP3A4, CYP1A1, CYP2E1, CYP2D6) у хворих на ЛХ. Було виявлено, що хворі на ЛХ з поліморфним варіантом гена *CYP3A4* мають значно нижчий ризик виникнення вторинних онкологічних захворювань і значно рідшим розвитком доксорубіцин-асоційованої токсичності [105–107].

Також активно ведуться дослідження потенційної ролі генетичного поліморфізму генів II фази детоксикації ксенобіотиків, зокрема глутатіон-S-трансфераз (GST), у захисті організму від оксидативного стресу, виникненні та перебігу ЛХ. У людини виділяють 4 основних класи GSTs: α — GSTA, μ — GSTM, θ — GSTT і π — GSTP. Гени *GST* характеризуються вираженим генетичним поліморфізмом, обумовленим відмінностями у послідовності нуклеотидів. За рахунок поліморфізму цих генів детоксикаційна здатність глутатіонтрасфераз у деяких людей виявляється суттєво зниженою, що може змінювати чутливість до хіміотерапії чи впливати на розвиток токсичності [108].

Результати вивчення ролі поліморфізму генів *GST* у виникненні та прогнозуванні перебігу ЛХ, представлені різними дослідницькими групами, кардинально відрізняються, частково за рахунок етнічного регіону, де проводилися спостереження, та потребують подальших досліджень. Отже, італійськими вченими було опубліковано дані, що європейці з делецією поліморфного варіанта гена *GSTT1* мають значно вищий ризик розвитку ЛХ, особливо в групі чоловіків, старших 45 років. Водночас така мутація значно частіше виявлялася у пацієнтів з ранніми стадіями захворювання. У хворих із хоча б однією делецією (GSTM1 чи GSTT1) спостерігали значно вищий показник безрецидивної виживаності, ніж у хворих без делецій, а гомозиготний тип успадкування алелі дикого типу гена *GSTP1* був

асоційований з найнижчим показником 5-річної виживаності хворих на ЛХ [109, 110]. Французькими вченими не було знайдено жодних статистично значимих асоціацій між поліморфізмом генів *GST*, ризиком виникнення та прогнозуванням перебігу ЛХ [104]. За даними бразильських вчених, поліморфізм гена *GSTP1* не є несприятливим фактором перебігу ЛХ, присутність генотипу GSTT1 асоційована з ризиком розвитку ранньої токсичності, а GSTM1 — зі зниженням показника безрецидивної виживаності хворих [111, 112].

Експресія генів клітинами РБШ та клітинами мікрооточення. Для вчених довгий час залишалася загадкою можливість співіснування пухлинних клітин РБШ та ворожого мікрооточення імунокомпетентних клітин. Численні дослідження, проведені за останні 5–10 років, свідчать про те, що клітини РБШ здатні не тільки аутокринно та паракринно стимулювати власне виживання та проліферацію, а й активно регулювати кількісний та якісний склад клітин мікрооточення, а також їх функції за рахунок цілої низки механізмів [74].

Клінічні прояви (наприклад такі як В-симптоми та імуносупресія) та гістологічні особливості пухлинної тканини є відображенням дисбалансу хемокінів, цитокінів та їх рецепторів на пухлинних клітинах та оточуючих тканинах. Так, фіброз, що зустрічається при нодулярному склерозі, зумовлений секрецією клітинами РБШ та клітинами Ходжкіна фактора росту фібробластів, який забезпечує утворення колагену, а також експресією IL-13, TGF-β, матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів (TIMP-1 and TIMP-2) [47, 74, 113].

Деякі фактори транскрипції (BOB1, OCT2, PU.1), пов'язані з генами В-клітинного кластера, не експресуються клітинами РБШ [114, 115]. Натомість у цих клітинах було виявлено експресію гена *PAX5*, що пригнічує комітування В-клітин [116]. Крім того, у клітинах РБШ виявлено підвищення рівня експресії факторів транскрипції (NF-kB, MYC), інгібіторів апоптозу (Bcl-2, Bcl-XL) [117]. Експресія клітинами РБШ деяких генів цитокінів та їх рецепторів (IL-13/IL-13R, IL-3/IL-3R, TIMP-1) забезпечує аутокринну регуляцію росту й проліферації цих клітин [7, 118, 119]. Експресія генів цитокінів та хемокінів Тх2 профілю призводить до реактивного проникнення еозинофілів, Тх2 клітин, фібробластів, що характерно для кЛХ. Секреція IL-5, CCL5, еотаксину забезпечує активацію та хемотаксис еозинофілів, IL-9 — тучних клітин, IL-6 — плазматичних клітин, TNF та IL-8 — нейтрофілів [37, 120].

Клітини РБШ також експресують гени, що кодують хемокіни (наприклад TARC, MDC, MIG і IP-10) і цитокіни (наприклад IL-10 і TGF-β), які інгібують активність Тх1 та індукують апоптоз активованих Тх1 і $CD8^+$ Т-клітин [43, 121, 122].

Непухлинні компоненти мікрооточення при ЛХ також секретують цілий ряд цитокінів та хемокінів, що можуть стимулювати ріст, проліферацію та сприяти уникненню апоптозу клітинами РБШ, а також регулювати клітинний склад мікрооточення. Наприклад, Т-клітини можуть сприяти росту клітин РБШ за рахунок секреції IL-3, клітини строми можуть продукувати IL-7 чи CCL5, що забезпечує виживання клітин РБШ, дендритні клітини продукують хемокіни родини TARC, що беруть участь у рекрутингу Тх2 та Трег клітин [41].

Дослідження останніх років показали, що особливості спектру та рівня експресії генів клітинами РБШ та клітинами мікрооточення так чи інакше задіяні у патогенезі ЛХ та можуть відігравати роль у прогнозуванні перебігу захворювання [123].

На сьогодні опубліковано результати чотирьох досліджень із вивчення експресії генів при ЛХ. Перше з них з'явилося у 2002 р. та вказувало на зв'язок рівня експресії генів метаболізму та прогнозування перебігу ЛХ, але це дослідження включало невелику кількість хворих та обмежений спектр генів [124].

Результати іншого дослідження були опубліковані у 2006 р. іспанською групою з дослідження лімфом (Spanish Hodgkin Lymphoma Study Group). Автори даної публікації проаналізували профіль генів у 29 хворих із розповсюдженими стадіями ЛХ та знайшли 145 генів, що пов'язані з несприятливим перебігом ЛХ. Ці гени погруповано в 4 кластери, що експресуються пухлинними клітинами (регуляція мітозу, росту клітин/апоптозу) чи клітинами мікрооточення [40].

Третє великомасштабне дослідження було проведено французькими вченими і включало аналіз експресії цілої низки генів у клітинних лініях ЛХ і біопсійному матеріалі хворих. Авторами виявлено 450 генів, пов'язаних з виживаністю хворих. Так, експресія генів В-клітинного кластера (*BCL11A*, *BANK1*, *STAP1* (*BRDG1*), *BLNK*, *FCER2*, *CD24*, *CCL21*) та генів-регуляторів апоптозу (*YWHAB*, *CASP8*, *PTPRC*) була асоційована зі сприятливим прогнозом перебігу ЛХ, тоді як експресія генів кластера «екстрацелюлярного матриксу» (*THBS1/2*, *FN1*, *EDNRA*, *ITGB5* і *LAMA4*) корелювала з несприятливим перебігом захворювання [124, 125].

Одне з останніх досліджень, що було проведено британською групою вчених, показало, що експресія генів, пов'язаних з Мф (зокрема *CD68*), є незалежним несприятливим прогностичним фактором при ЛХ. Цими ж дослідниками було встановлено, що експресія *MMP11*, гена, що кодує матриксну металопротеїназу, асоціюється зі зниженням показника загальної виживаності хворих на ЛХ [126].

Фактором несприятливого перебігу ЛХ, що вже знайшов своє застосування у клінічній практиці, є гіперекспресія Bcl-2 клітинами РБШ та їх мікрооточення. Різними вченими у свій час було показано, що гіперекспресія Bcl-2 пов'язана з гіршою відповіддю на лікування, збільшенням часу до досягнення повної ремісії та ризиком формування первинної резистентності до хіміотерапії [127–129].

Отже, дослідження останніх років внесли кардинальні зміни не тільки в терапію ЛХ, а і в розуміння патогенезу захворювання. Поки що зовсім невелика частина цих знань знайшла своє місце в клінічній практиці. Проте все більшої актуальності набуває індивідуальний підхід до терапії ЛХ, при якому вибір оптимального режиму лікування відбувається з урахуванням не тільки стадії розповсюдженості захворювання, а й індивідуальних молекулярно-генетичних, цитогенетичних та епігенетичних особливостей клітин пухлини та їх мікрооточення, а також окремих систем організму пацієнта, зокрема імунної системи та системи біотрансформації ксенобіотиків. У майбутньому такий підхід до терапії ЛХ дозволить поліпшити як результати лікування, так і тривалість та якість життя хворих, знизити частоту рецидивів та ускладнень при проведенні поліхіміотерапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Имянитов Е.Н. (2007) Эпидемиология и биология лимфомы Ходжкина. Практическая Онкология, 8(2): 53–56.

2. Демина Е.А. (2008) Лимфома Ходжкина: от Томаса Ходжкина до наших дней. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика, 1(2): 114–118.

3. Engert A. (2001) Hematologic Malignances: Hodgkin Lymphoma, A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics. [1st Edition.]. London: Springer: 381 p.

4. Fedorenko Z.P., Goulak L.O., Gorokh Y.L. et al. (2010) Cancer in Ukraine 2008–2009. Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine, 11: 68–72.

5. Kasamon Y.L. (2011) Prognostication and Risk-Adapted Therapy of Hodgkin's Lymphoma Using Positron Emission Tomography. Hindawi Publ. Corp.: Advances in Hematology, 2011: 1–12 (Article ID: 271595, doi:10.1155/2011/271595).

6. Richardson E., McNamara C. (2011) The Management of Classical Hodgkin's Lymphoma: Past, Present, and Future. Hindawi Publ. Corp.: Advances in Hematology, 2011: 1–17 (Article ID: 865870, doi:10.1155/2011/865870).

7. Mani H., Jaffe E.S. (2009) Hodgkin Lymphoma: an update on its biology with newer insights into classification. Clin. Lymphoma Myeloma, 9(3): 206–216.

8. Тумян Г.С., Тупицын Н.Н., Пробатова Н.А. и др. (2004) Иммунологические факторы прогноза при лимфоме Ходжкина. Материалы VIII Российского онкологического конгресса, Москва, 22–24 ноября 2004 г. / (http://www.rosoncoweb.ru /library/congress/ ru/08/21.php).

9. Kapatai G., Murray P. (2007) Contribution of the Epstein — Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. Journal of Clinical Pathology: 60(12): 1342–1349.

10. Banerjee D. (2011) Recent advances in the pathobiology of Hodgkin's lymphoma: potential impact on diagnostic, predictive, and therapeutic strategies. Advances in Hematology, 2011: 1–19 (Article ID: 439456, doi:10.1155/2011/439456).

11. Крячок І.А., Титоренко І.Б., Новосад О.І. та ін. (2009) Прогностичні фактори перебігу лімфоми Ходжкіна: сьогодення та майбутнє. Укр. мед. часопис, 6 (74): 88–91.

12. Gandhi M.K., Tellam J.T., Khanna R. (2004) Epstein — Barr virus-associated Hodgkin's lymphoma. Br. J. Haematol., 125(3): 267–281.

13. Clarke C.A., Glaser S.L., Dorfman R.F. et al. Epstein — Barr Virus and Survival after Hodgkin Disease in a Population-Based Series of Women. Cancer, 91(8): 1579–1587.

14. Keegan T., Glaser S.L., Clarke C.A. (2005) Epstein — Barr Virus As a Marker of Survival After Hodgkin's Lymphoma: A Population-Based Study. JCO, 23(30): 7604–7613.

15. Diepstra A, Imhoff G.W., Schaapveld M. et al. (2009) Latent Epstein — Barr Virus Infection of Tumor Cells in Classical Hodgkin's Lymphoma Predicts Adverse Outcome in Older Adult Patients. JCO, 27(23): 3815–3821.

16. Liu T.-Y., Wu Sh.-J., Huang M.-H. et al. (2010) EBV-positive Hodgkin lymphoma is associated with suppression of p21cip1/waf1 and a worse prognosis. Molecular Cancer, 9(32): 1–12.

17. Flavell K.J., Billingham L.J., Biddulph J.P. et al. (2003) The effect of Epstein — Barr virus status on outcome in age- and sex-defined subgroups of patients with advanced Hodgkin's disease. Annals of Oncology, 14: 282–290.

18. Krugmann J., Tzankov A., Gschwendtner A. et al. (2003) Longer Failure-Free Survival Interval of Epstein — Barr Virus-Associated Classical Hodgkin's Lymphoma: A Single-Institution Study. Mod Pathol., 16(6): 566–573.

19. Fafi-Kremer S., Brengel-Pesce K., Bargues G. et al. (2004) Assessment of automated DNA extraction coupled with real-time PCR for measuring Epstein — Barr virus load in whole blood, peripheral mononuclear cells and plasma. Journal of Clinical Virology, 30: 157–164.

20. Leung S.F., Chan A.T., Zee B. et al. (2003) Pretherapy quantitative measurement of circulating Epstein — Barr virus DNA is predictive of posttherapy distant failure in patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma of undifferentiated type. Cancer, 98: 288–291.

21. Gandhi M.K., Lambley E., Burrows J. et al. (2006) Plasma Epstein — Barr virus (EBV) DNA is a biomarker for EBVpositive Hodgkin's lymphoma. Clinical Cancer Research, 12: 460–464.

22. Khan G., Lake A., Shield L. et al. (2005) Phenotype and frequency of Epstein — Barr virus-infected cells in pretreatment blood samples from patients with Hodgkin lymphoma. British Journal of Haematology, 129: 511–519.

23. Spacek M., Hubacek P., Markova J. et al. (2011) Plasma EBV-DNA monitoring in Epstein — Barr virus-positive Hodgkin lymphoma patients. APMIS, 119: 10–16.

24. Jo S.A. Hwang S.-H. Kim S.Y. et al. (2010) Quantitation of whole blood Epstein — Barr virus DNA is useful for assessing treatment response in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Int. Jnl. Lab. Hem., 32: 106–113.

25. Poppema S. (1996) Immunology of Hodgkin's disease. Baillieres Clin Haematol, 9(3): 447–457.

26. Poppema S., Potters M., Emmens R. et al. (1999) Immune reactions in classical Hodgkin's lymphoma. Semin Hematol, 36(3): 253–259.

27. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Славина Е.Г. (2009) Регуляторные Т-клетки и их роль в противоопухолевом иммунном ответе. Вопросы онкологи, 55(3): 269–277.

28. Fozza C., Longinotti M. (2011) T-Cell Traffic Jam in Hodgkin's Lymphoma: Pathogenetic and Therapeutic Implications. Adv. Hematol, 2011: 1– 8, (doi: 10.1155/2011/501659).

29. Baráth S., Aleksza M., Keresztes K. et al. (2006) Immunoregulatory T cells in the peripheral blood of patients with Hodgkin's lymphoma. Acta Haematol, 116(3): 181–185.

30. Koenecke C., Ukena S. N., Ganser A. et al. (2008) Regulatory T cells as therapeutic target in Hodgkin's lymphoma. Expert Opin. Ther. Targets., 12(6): 769–782.

31. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Славина Е.Г. (2006) Иммунорегуляторные $CD25^+CD4^+$ Т-клетки. Российский биотерапевтический журнал, 2: 13–20.

32. Hudnall S.D., Betancourt E., Barnhart E. et al. (2008) Comparative Flow Immunophenotypic Features of the Inflammatory Infiltrates of Hodgkin Lymphoma and Lymphoid Hyperplasia. Cytometry Part B (Clinical Cytometry), 74B: 1–8.

33. Тумян Г.С., Тупицын Н.Н., Пробатова Н.А. и др. (2004) Иммунологические факторы прогноза при лимфоме Ходжкина. Материалы VIII Российского онкологического конгресса, (http://www.rosoncoweb.ru/ library/congress/ ru/08/21.php).

34. Cossman J. (2001) Gene expression analysis of single neoplastic cells and the pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. J. Histochem Cytochem, 49(6): 799–800.

35. Eberle F.C., Mani H., Jaffe E.S. (2009) Histopathology of Hodgkin's Lymphoma. The Cancer Journal, 15(2): 129–137.

36. Re D., Küppers R., Diehl V. (2005) Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol., 23(26): 6379–6386.

37. Poppema S. (2005) Immunobiology and pathophysiology of Hodgkin lymphomas. Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 1: 231–238.

38. Nishikori M., Uchiyama T. (2006) Molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. Int. J. Hematol., 83(5): 398–403.

39. Alvaro T., Lejeune M., Salvado M.T. (2005) Outcome in Hodgkin's lymphoma can be predicted from the presence of accompanying cytotoxic and regulatory T cells. Clin. Cancer Res., 11: 1467–1473.

40. Sanchez-Aguilera A., Montalban C., Cueva P. et al. (2006) Tumor microenvironment and mitotic checkpoint are keyfactors in the outcome of classic Hodgkin lymphoma. Blood, 108(2): 662–668.

41. Aldinucci D., Gloghini A., Pinto A. et al. (2010) The classical Hodgkin's lymphoma microenvironment and its role in promoting tumour growth and immune escape. J. Pathol., 221(3): 248–263.

42. Re D., Thomas R.K., Zander T. (2005) Problems and promises of targeted therapy for Hodgkin's lymphoma. Nat. Clin. Pract. Oncol., 1(2): 2–3.

43. Poppema S., Berg A. (2000) Interaction between host T cells and Reed-Sternberg cells in Hodgkin lymphomas. Semin. Cancer. Biol., 10(5): 345–350.

44. Nam-Cha S.H., Roncador G., Sanchez-Verde L. et al. (2008) A follicular T-cell marker useful for recognizing nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Am. J. Surg. Path., 32(8): 1252–1257.

45. Kraus M.D., Haley J. (2000) Lymphocyte predominance Hodgkin's disease: the use of bcl-6 and CD57 in diagnosis and differential diagnosis. Am. J. Surg. Path., 24(8): 1068–1078.

46. Dorfman D.M., Brown J.A., Shahsafaei A. et al. (2006) Programmed death-1 (PD-1) is a marker of germinal centerassociated T cells and angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Am. J. Surg. Path, 30(7): 802–810.

47. Skinnider B.F., Mak T.W. (2002) The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. Blood, 99(12): 4283–4297.

48. (2001) Interleukin 13: a growth factor in Hodgkin lymphoma. Int. Arch. Allergy Immunol., 126(4): 267–276.

49. Skinnider B.F., Kapp U., Mak T.W. (2002) The role of interleukin 13 in classical Hodgkin lymphoma. Leuk. Lymphoma., 43(6): 1203–1210.

50. Küppers R. (2009) The biology of Hodgkin's lymphoma. Nature Reviews Cancer., 9(1): 15–27.

51. Tanijiri T., Shimizu T., Uehira K. et al. (2007) Hodgkin's Reed-Sternberg cell line (KM-H2) promotes a bidirectional differentiation of $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ T cells and $CD4^+$ cytotoxic T lymphocytes from $CD4^+$ naive T cells. Journal of Leukocyte Biology, 82(3): 576–584.

52. Baumforth K.R., Birgersdotter A., Reynolds G.M. et al. (2008) Expression of the Epstein — Barr virus-encoded Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 in Hodgkin's lymphoma cells mediates Up-regulation of CCL20 and the migration of regulatory T cells. Am. J. Pathol., 173(1): 195–204.

53. Bosler D.S., Douglas-Nikitin V.K., Harris V.N. et al. (2008) Detection of T-regulatory cells has a potential role in the diagnosis of classical Hodgkin lymphoma. Cytometry B Clin. Cytom., 74(4): 227–235.

54. Kelley T.W., Pohlman B., Elson P. et al. (2007) The ratio of $FOXP3^+$ regulatory T cells to granzyme B+ cytotoxic T/NK cells predicts prognosis in classical Hodgkin lymphoma and is independent of bcl-2 and MAL expression. Am. J. Clin. Pathol., 128(6): 958–965.

55. Tzankov A., Meier C., Hirschmann P. et al. (2008) Correlation of high numbers of intratumoral $FOXP3^+$ regulatory T cells with improved survival in germinal center-like diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma. Haematologica, 93(2): 193–200.

56. Schreck S., Friebel D., Buettner M. et al. (2009) Prognostic impact of tumour-infiltrating Th2 and regulatory T cells in classical Hodgkin lymphoma. Hematol. Oncol., 27(31): 31–39.

57. Chetaille B., Bertucci F., Finetti P. et al. (2009) Molecular profiling of classical Hodgkin lymphoma tissues uncovers variations in the tumor microenvironment and correlations with EBV infection and outcome. BLOOD, 113(12): 2765–2775.

58. Steidl C., Connors J.M., Gascoyne R.D. (2011) Molecular Pathogenesis of Hodgkin's Lymphoma: Increasing Evidence of the Importance of the Microenvironment. JCO, 29(14): 1812–1826.

59. Wasielewski R., Seth S., Franklin J. et al. (2000) Tissue eosinophilia correlates strongly with poor prognosis in nodular sclerosingHodgkin's disease, allowing for known prognostic factors. Blood, 95(4): 1207–1213.

60. Wasielewski S., Franklin J., Fischer R. et al. (2003) Nodular sclerosing Hodgkin disease: new grading predicts prognosis in intermediate and advanced stages. Blood, 101(10): 4063–4069.

61. Molin D. (2004) Bystander Cells and Prognosis in Hodgkin Lymphoma. Upsala Journal of Medical Sciences, 109(3): 179–228.

62. Molin D., Edstrom A., Glimelius I. et al. (2002) Mast cell infiltration correlates with poor prognosis in Hodgkin's lymphoma. British Journal of Haematology, 119: 122–124.

63. Kamper P., Bendix K., Hamilton-Dutoit S. et al. (2011) Tumor-infiltrating macrophages correlate with adverse prognosis and Epstein — Barr virus status in classical Hodgkin's lymphoma. Haematologica, 96(2): 269–276.

64. Steidl C., Lee T., Shah S.P. et al. (2010) Tumor-Associated Macrophages and Survival in Classic Hodgkin's Lymphoma. N. Engl. J. Med., 362(10): 877–885.

65. Sanchez-Espiridion B., Montalban C., Lopez A. et al. (2010) A molecular risk score based on four functional pathways for advanced classical Hodgkin lymphoma. Blood, 116(8): 12–17.

66. Azambuja D., Natkunam Y., Biasoli I. et al. (2011) Lack of association of tumor-associated macrophages with clinical outcome in patients with classical Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol., doi: 10.1093/annonc/mdr157.

67. Alavaikko M.J., Blanco G., Aine R. et al. (1994) Follicular dendritic cells have prognostic relevance in Hodgkin's disease. Am J Clin Pathol, 101: 761–767.

68. Baur A.S., Meuge´-Moraw C., Michel G. et al. (1998) Prognostic value of follicular dendritic cells in nodular sclerosing Hodgkin's disease. Histopathology, 32: 512–520.

69. Re D., Thomas R.K., Behringer K. et al. (2005) From Hodgkin disease to Hodgkin lymphoma: biologic insights and therapeutic potential. Blood, 105(12): 4553–4560.

70. Brauninger A., Schmitz R., Bechtel D. et al. (2006) Molecular biology of Hodgkin's and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's lymphoma. Int. J. Cancer., 118(8): 1853–1861.

71. Hartmann S., Martin-Subero J.I., Gesk S. et al. (2008) Detection of genomic imbalances in microdissected Hodgkin and Reed — Sternberg cells of classical Hodgkin's lymphoma by arraybased comparative genomic hybridization. Haematologica, 93(9): 1318–1326.

72. Kuppers R. (2010) Genomic imbalances in Hodgkin lymphoma. Blood, 116(3): 309–311.

73. Steidl C., Telenius A., Shah S.P. et al. (2010) Genome-wide copy number analysis of Hodgkin Reed — Sternberg cells identifies recurrent imbalances with correlations to treatment outcome. Blood, 116(3): 418–427.

74. Farrell K., Jarrett R.F. (2011) The Molecular Pathogenesis of Hodgkin Lymphoma. Histopathology, 58(1): 15–25.

75. Leslie E.M., Deeley R.G., Cole S.P.C. (2001) Toxicological relevance of the multidrug resistance protein 1, MRP1 (ABCC1) and related transporters. Toxicology, 167(1): 3–23.

76. Rosenberg M.F., Mao Q., Holzenburg A. et al. (2001) The structure of the multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1): crystallization and single-particle analysis. Journal of Biological Chemistry, 276(19): 16076–16082.

77. Banerjee D. (2011) Recent advances in the pathobiology of Hodgkin's lymphoma: potential impact on diagnostic, predictive, and therapeutic strategies. Advances in Hematology, 2011: 1–19. (Article ID: 439456, doi:10.1155/2011/439456).

78. van Spronsen D.J., Peh S.C., Vrints L.W. et al. (2000) Clinical drug-resistant nodular sclerosing Hodgkin's lymphoma is associated with decreased bcl-2 expression in the surrounding lymphocytes and with increased bcl-2 expression in the Reed — Sternberg cells. Histopathology, 37(5): 420–426.

79. Wlodarska I., Stul M., Dewolf-Peeter S. et al. (2004) Heterogeneity of BCL6 rearrangements in nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma. Hematologica, 89(8): 965–972.

80. Seitz V., Hummel M., Anagnostopoulos I. et al. (2001) Analysis of BCL-6 mutations in classic Hodgkin disease of the B- and T-cell type. Blood, 97(8): 2401–2406.

81. Kurosu T., Fukuda T., Miki T. et al. (2003) BCL6 overexpression prevents increase in reactive oxygen species and inhibits apoptosis induced by chemotherapeutic reagents in B-cell lymphoma cells. Oncogene, 22: 4459–4468.

82. Artiga M.-J., Saez A.-I. Romero C. (2002) A Short Mutational Hot Spot in the First Intron of BCL-6 Is Associated with Increased BCL-6 Expression and with Longer Overall Survival in Large B-Cell Lymphomas. Am J Path., 160: 1371–1380.

83. Jansen M.P., Hopman A.H., Haesevoets A.M. (1998) Chromosomal abnormalities in Hodgkin's disease are not restricted to Hodgkin/Reed — Sternberg cells. J Pathol., 185: 145–152.

84. Gravel S., Delsol G., Saati T. (1998) Single-Cell Analysis of the t(14;18)(q32;q21) Chromosomal Translocation in Hodgkin's Disease Demonstrates the Absence of This Translocation in Neoplastic Hodgkin and Reed-Sternberg Cells. Blood, 91(8): 2866–2874.

85. Чехун В.Ф. (2008) Епігенетика раку. Онкологія, 10(3): 301–302.

86. Egger G., Liang G., Aparicio A. et al. (2004) Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. Nature, 429: 457–463.

87. Ushmorov A., Ritz O., Hummel M. et al. Epigenetic silencing of the immunoglobulin heavy-chain gene in classical Hodgkin lymphoma-derived cell lines contributes to the loss of immunoglobulin expression. Blood, 104(10): 3326–3334.

88. Ushmorov A., Leithauser F., Sakk O. et al. (2006) Epigenetic processes play a major role in B-cell-specific gene silencing in classical Hodgkin lymphoma. Blood, 107(6): 2493–2500.

89. Rossi D., Capello D., Gloghini A. et al. (2004) Aberrant promoter methylation of multiple genes throughout the clinico-pathologic spectrum of B-cell neoplasia. Haematologica, 89: 154–164.

90. Murray P.G., Qiu G.H., Fu L. et al. (2004) Frequent epigenetic inactivation of the RASSF1A tumor suppressor gene in Hodgkin's lymphoma. Oncogene, 23: 1326–1331.

91. Garcia M.J., Martinez-Delgado B., Cebrian A. et al. (2002) Different incidence and pattern of p15INK4b and p16INK4a promoter region hypermethylation in Hodgkin's and CD30- positive non-Hodgkin's. Am J Pathol., 161(3): 1007–1013.

92. Sanchez-Aguilera A., Delgado J., Camacho F.I. et al. (2004) Silencing of the p18INK4c gene by promoter hypermethylation in Reed-Sternberg cells in Hodgkin lymphomas. Blood, 103(6): 2351–2357.

93. Navarro A., Gaya A., Martinez A. et al (2008) MicroRNA expression profiling in classic Hodgkin lymphoma. Blood, 111(5): 2825–2832.

94. Gatto G., Rossi A., Rossi D. et al. (2008) Epstein — Barr virus latent membrane protein 1 trans-activates miR-155 transcription through the NF-κB pathway. Nucleic Acids Research, 36(20): 6608–6619.

95. Gibcus J.H., Tan L.P., Harms G. et al. (2009) Hodgkin lymphoma cell lines are characterized by a specific miRNA expression profile. Neoplasia, 11(2): 167–176.

96. Navarro A., Diaz T., Martinez A. et al. (2009) Regulation of JAK2 by miR-135a: prognostic impact in classic Hodgkin lymphoma. Blood, 114(14): 2945–2951.

97. Hohaus S., Giachelia M., Di Febo A. et al. (2007) Polymorphism in cytokine genes as prognostic markers in Hodgkin's lymphoma. Annals of Oncology, 18: 1376–1381.

98. Hohaus S., Giachelia M., Massini G. et al. (2009) Clinical significance of interleukin-10 gene polymorphisms and plasma levels in Hodgkin lymphoma. Leukemia Research, 33(10): 1352–1356.

99. Cozen W., Gill P.S., Ingles S.A. et al. IL-6 levels and genotype are associated with risk of young adult Hodgkin lymphoma. Blood, 103: 3216–3221.

100. Chang E.T., Zheng T., Weir E.G. et al. (2004) Aspirin and the risk of Hodgkin's lymphoma in a population-based case-control study. J NCI, 96(4): 305–315.

101. Chang E.T., Birmann B.M., Kasperzyk J.L. et al. (2009) Polymorphic variation in NFKB1 and other aspirin-related genes and risk of Hodgkin lymphoma. Cancer Epidem Biom Prev., 18(3): 976–986.

102. Chang E.T., Cronin-Fenton D.P., Friis S. et al. (2010) Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in relation to Hodgkin lymphoma risk in Northern Denmark. Cancer Epidem Biom Prev., 19(1): 59–64.

103. Worrillow L.J., Smith A.G., Scott K. et al. (2008) Polymorphic MLH1 and risk of cancer after methylating chemotherapy for Hodgkin lymphoma. J Med Genet., 45: 142–146.

104. Ribrag V., Koscielny S., Casasnovas O., Cazeneuve C. et al. (2009) Pharmacogenetic study in Hodgkin lymphomas reveals the impact of UGT1A1 polymorphisms on patient prognosis. Blood, 113(14): 3307–3313.

105. Rodriguez-Antona C., Ingelman-Sundberg M. (2006) Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer. Oncogene, 25: 1679–1691.

106. Šarmanová J., Benešová K., Gut I. et al. (2010) Genetic polymorphism of biotransformations enzymes in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. Hum Mol Gen., 10(12): 1265–1273.

107. Kelly K.M., Perentesis J.P. (2002) Polymorphisms of drug metabolizing enzymes and markers of genotoxicity to identify patients with Hodgkin's lymphoma at risk of treatment-related complications. Ann. Oncol., 13(Suppl. 1): 34–39.

108. McIlwain C.C., Townsend D.M., Tew K.D. (2006) Glutathione S-transferase polymorphisms: cancer incidence and therapy. Oncogene, 25(11): 1639–1648.

109. Hohaus S., Massini G., D'Alo' F. et al. (2003) Association between glutathione S-transferase genotypes and Hodgkin's lymphoma risk and prognosis. Clin Cancer Res., 9: 3435–3440.

110. Hohaus S., di Ruscio A., di Febo A. et al. (2005) Glutathione S-transferase P1 genotype and prognosis in Hodgkin's lymphoma. Clin Cancer Res., 11: 2175–2179.

111. Lourenço G.J., Iramaia A. et al. (2009) Polymorphisms of glutathione S-transferase Mu 1, glutathione S-transferase theta 1 and glutathione S-transferase Pi 1 genes in Hodgkin's lymphoma susceptibility and progression Leukemia & Lymphoma, 50(6): 1005–1009.

112. Lourenço G.J., Lorand-Metze I. et al. (2010) Polymorphisms of glutathione S-transferase Mu 1, glutathione S-transferase theta 1 and glutathione S-transferase Pi 1 genes and prognosis in Hodgkin's lymphoma. Leukemia & Lymphoma, 51(12): 2215–2221.

113. Tzankov A., Dirnhofer S. (2006) Pathobiology of classical Hodgkin lymphoma. Pathobiology, 73(3): 107–125.

114. Hertel C.B., Zhou X.G., Hamilton-Dutoit S.J. et al. (2002) Loss of B-cell identity correlates with loss of B-spesific transcription factors in Hodgkin/Reed — Sternberg cells of classical Hodgkin lymphoma. Oncogene., 21: 4908–4920.

115. Garcia-Cosio M., Santon A., Martin P. et al. (2004) Analysis of transcription factor OCT.1, OCT.2 and BOB.1 expression using tissue arrays in classical Hodgkin's lymphoma. Mod Pathol., 17: 1531–1538.

116. Schwering I., Brauninger A., Klein U. et al. (2003) Loss of the B-lineage-specific gene expression program in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. Blood., 101(4): 1505–1512.

117. Yurchenko M., Sidorenko S.P. (2010) Hodgkin's lymphoma: the role of cell surface receptors in regulation of tumor cell fate. Exp Oncol., 32(4): 214–223.

118. Oelmann E., Herbst H., Zühlsdorf M. et al. (2002) Tissue inhibitor of metalloproteinases 1 is an autocrine and paracrine survival factor, with additional immune-regulatory functions, expressed by Hodgkin/Reed-Sternberg cells. Blood., 99(1): 258–267.

119. Aldinucci D., Poletto D., Gloghini A. et al. (2002) Expression of functional interleukin-3 receptors on Hodgkin and Reed-Sternberg cells. Am J Pathol., 160(2): 585–596.

120. Aldinucci D., Gloghini A., Pinto A. et al. (2010) The classical Hodgkin's lymphoma microenvironment and its role in promoting tumour growth and immune escape. J Pathol., 221(3): 248–263.

121. Ohshima K., Karube K., Hamasaki M. et al. (2003) Imbalances of chemokines, chemokine receptors and cytokines in Hodgkin lymphoma: classical Hodgkin lymphoma vs. Hodgkin-like ATLL. Int. J. Cancer., 106: 706–712.

122. van den Berg A., Visser L., Poppema S. (1999) High expression of the CC chemokine TARC in Reed — Sternberg cells: a possible explanation for the characteristic T-cell infiltrate in Hodgkin's lymphoma. Am J Pathol., 154: 1685–1691.

123. Fozza C., Longinotti M. (2011) T-Cell Traffic Jam in Hodgkin's Lymphoma: Pathogenetic and Therapeutic Implications. Adv. Hematol., 2011: 1–8 (doi: 10.1155/2011/501659).

124. Bertucci F., Chetaille B., Xerri L. (2011) Gene Expression Profiling for In Silico Microdissection of Hodgkin's Lymphoma Microenvironment and Identification of Prognostic Features . Advances in Hematology, 2011: 1-8.

125. Chetaille B., Bertucci F., Finetti P. et al. (2009) Molecular profiling of classical Hodgkin lymphoma tissues uncovers variations in the tumormicroenvironment and correlations with EBV infection and outcome. Blood., 113(12): 2765–2775.

126. Steidl C., Lee T., Shah S.P. et al. (2010) Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. New Engl J Med., 362(10): 875–885.

127. Sup S.J., Alemany C.A., Pohlman B., Elson P. et al. (2005) Expression of bcl-2 in Classical Hodgkin's Lymphoma: An Independent Predictor of Poor Outcome. J Clin Oncol., 23(16): 3773–3779.

128. Montalbán C., García J.F., Abraira V. et al. (Spanish Hodgkin's Lymphoma Study Group) (2004) Influence of biologic markers on the outcome of Hodgkin's lymphoma: a study by the Spanish Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol., 22(9): 1664–1673.

129. García J.F., Camacho F.I., Morente M.M. et al. (Spanish Hodgkin's Lymphoma Study Group) (2003) Hodgkin's and Reed — Sternberg cells harbor alterations in the major tumor suppressor pathways and cell-cycle checkpoints: analyses using tissue-microarrays. Blood, 101(2): 681–689.

Биологические факторы прогнозирования течения лимфомы Ходжкина (обзор литературы)

Н.Н. Свергун[1], Н.Н. Храновская[1], И.А. Крячок[1], О.И. Новосад[1], И.Б. Титоренко[1], А.В. Мартынчик[1], К.С. Филоненко[1], А.А. Амдиев[2]

[1]Национальный институт рака, Киев

[2]Крымское Республиканское учреждение «Онкологический клинический диспансер», Симферополь

Резюме. Статья посвящена обзору современных направлений поиска прогностических критериев лимфомы Ходжкина, основанных на изучении и понимании биологии заболевания, а также возможностей их применения в клинической практике.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, прогноз течения заболевания, биологические факторы риска.

Biological factors of Hodgkin's lymphoma prognosis (review)

N.M. Svergun[1], N.M. Khranovska[1], I.A. Kriachok[1], O.I. Novosad[1], I.B. Tytorenko[1], A.V. Martynchik[1], K.S. Filonenko[1], A.A. Amdiiev[2]

[1]National Cancer Institute, Kyiv

[2]Crimean Republican Institution «Clinical Oncology Dispensary», Simferopol

Summary. The article is dedicated to the review of modern approaches to the prognosis of Hodgkin's lymphoma, based on the study and understanding of disease biology, and possibility of its implication in the clinical practice.

Key words: Hodgkin's lymphoma, disease prognosis, biological risk factors.