

И. Б. Ковынев^{1,2}, М. И. Лосева¹, Т. И. Поспелова¹,
Н. Ю. Дьячкова², Е. Н. Воропаева¹, Н. В. Скворцова¹

¹ Новосибирский государственный медицинский университет
Красный просп., 52, Новосибирск, 630091, Россия

² Городской центр иммуноморфологической диагностики опухолей
ул. Ползунова, 21, Новосибирск, 630051, Россия
E-mail: post_gem@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛИМФОБЛАСТНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

Обследовано 114 пациентов с лимфобластной неходжкинской лимфомой, проживающих в Сибирском федеральном округе России и в Казахстане. Изучались особенности иммунологического фенотипа лимфобластных неоплазий и экспрессия на опухолевых клетках маркеров bcl-2, p-53, c-myc и p-гликопротеина. Подтверждена правильность объединения классификацией ВОЗ острых лимфобластных лейкозов и лимфобластных лимфом в одну группу опухолей. Выявлена частая одновременная экспрессия клетками лимфомы лимфоидных и миелоидных маркеров. Отмечен «химеризм» опухолевых клонов большинства лимфобластных опухолей. Показана роль иммуноморфологии в диагностике этого варианта лимфом. Установлено значение экспрессии белков-маркеров блока апоптоза и множественной лекарственной резистентности в снижении эффективности терапии лимфобластных неоплазий.

Ключевые слова: лимфобластные лимфомы, иммунофенотип, лекарственная резистентность.

Неходжкинские злокачественные лимфомы (НХЗЛ) из В- и Т-предшественников соответствуют экстрамедуллярным проявлениям острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), что подтверждается многочисленными исследованиями иммунофенотипа и генотипа этих неоплазий [1; 2]. За лимфомами из ранних предшественников лимфопоэза на основании цитохимических и морфологических характеристик закрепился термин «лимфобластные».

Клинические проявления отдельных лимфобластных неоплазий, хотя и имеют ряд особенностей, однако в целом очень схожи. Даже преобладание объема внекостно-мозговых пролифераций в дебюте заболевания не позволяет в значительной мере утверждать о наличии четких границ между лейкоемической и алейкемической формами этой нозологии. Иммунологический фенотип опухолевых лимфобластов идентичен уровню дифференцировки и линейности лимфоидных предшественников и в большинстве случаев не позволяет четко разделить ОЛЛ и лимфобластную лимфому [3].

В классификации ВОЗ выделено 4 варианта лимфобластных неоплазий: В- и Т-кле-

точная лимфома / лейкомия, лимфома Беркитта и НК-лимфобластная лимфома / лейкомия (две последние происходят из «поздних» форм бластных клеток) [4].

Детские формы лимфобластной лимфомы / лейкомии несут преимущественно В-клеточный фенотип (более 70 %). При сохранении превалирования В-фенотипа большинства лимфом Т-лимфобластные лимфомы / лейкомии взрослых пациентов встречаются с большей частотой, чем в педиатрической практике (24 против 13 %) [5]. В целом в литературе недостаточно сообщений о распространенности отдельных иммуноморфологических вариантов лимфобластных лимфоидных опухолей и подробной иммунофенотипической характеристики опухолевых клеток. Имеющиеся данные о соотношении отдельных типов лимфобластных лимфом в соответствии с их неопухолевыми аналогами также во многом противоречивы и малочисленны.

Целью исследования явилось изучение частоты встречаемости и особенностей иммунологического фенотипа лимфобластных неходжкинских лимфом в соответствии с их иммуноморфологическими вариантами.

Материал и методы

Исследованы диагностические материалы (стерильные пунктаты, препараты биопсированных лимфоузлов и их отпечатки, трепанобиоптаты и мазки периферической крови) 144 больных лимфобластной лимфомой / лейкоемией. Пациенты проживали в основном на территории Сибирского федерального округа (89,9%), а также в других регионах России и в Казахстане (10,1%). Все они обследованы в Центре иммуноморфологической диагностики опухолей г. Новосибирска в период с 2000 по 2006 г.

Диагноз варианта НХЗЛ выставлялся по критериям классификации лимфоидных неоплазий ВОЗ [4; 6; 7] в соответствии с неопухолевым аналогом [8].

Средний возраст пациентов был равен $52,5 \pm 4,5$ года (колебался от 10 до 67 лет), давность заболевания от 2-х недель до 1,5 месяцев. У всех больных диагноз установлен впервые. Среди обследованных преобладали лица мужского пола (64%). Большинство пациентов имели III-ю и IV-ю стадии заболевания (в 78% случаев – лейкоэмически текущие формы патологии с колебанием уровня опухолевых клеток в костном мозге от 25 до 65%). Большая часть больных имела опухолевые экстрамедуллярные проявления (89,5%) в виде конгломератов лимфатических узлов (54,5%), в том числе в средостении и в забрюшинном пространстве, а также поражения легких, плевры (28,7%), гепатоспленомегалию (38,4%) и другие локализации.

Для исследования иммунологического фенотипа опухоли использовался иммуногисто(cito)химический метод с использованием моноклональных антител (МКА) (DAKO, Novacastra, R&D) против дифференцировочных, линейных антигенов, белков регуляторов апоптоза, пролиферативной активности, гисто- и тканеспецифических антигенов ($n = 65$). Использовалась следующая диагностическая панель моноклональных антител (МКА):

1) МКА против антигенов ранних гемопоэтических предшественников – CD34 (клон BIRMA-K3), TdT (клон HT-1), CD33 (клон WM-54), HLA-DR (клон DK22);

2) МКА против Т-клеток – CD1a (M-T102), TCR- $\alpha\beta$ (WT 31), TCR- $\delta\gamma$ (11F2),

CD2 (MT910), CD3 (UCHT1), CD4 (MT310), CD5 (DK23), CD7 (DK24), CD8 (DK25), CD10 (SS2/36), CD45RO (UCHL1);

3) МКА против миелоидных антигенов – MPO (MPO-7), CD13 (WM-47);

4) МКА против В-клеточных антигенов – CD19 (HD37), CD20 (B-Ly1), CD23 (MHM6), CD79 α (JCB117), антитела против μ -цепи Ig (A8B5);

5) МКА против белков-регуляторов апоптоза и онкопротеинов – p-53 (DO7), vcl-2 (клон 100/D5), c-тумс онкопротеин (9E11);

6) Маркеры пролиферативной активности – Ki-67(клон MIB-1);

7) МКА против белка – продукта гена множественной лекарственной резистентности (MDR1) – p-glycoprotein (клон JSB-1);

8) МКА против нелинейных антигенов – CD99 (HO36-1).

Исследование иммунологического фенотипа опухолевых клеток проводилось с помощью систем визуализации (LSAB+, LSAB2 (DAKO) и др.) по стрептавидин-биотиновой либо полимерной (En Vision (DAKO) методике с использованием цитохимической метки щелочной фосфатазой или пероксидазой.

Большая часть исследований проводилась с использованием иммуноцитохимической методики на мазках костного мозга, периферической крови и отпечатков биопсированных лимфоузлов. В каждом поле подсчитывалось не менее 100 клеток. Проводились все формы внутреннего контроля достоверности иммуноцитохимической реакции, в качестве позитивного контроля использовался общелейкоцитарный маркер CD45 (клон T29/33), негативного – панцитокератин (AE1/AE3).

Число позитивных клеток определялось по общепринятым критериям: 0% позитивных клеток – отсутствие экспрессии, менее 25% – низкая, 25–50% – средняя, более 50% – высокая экспрессия. Математическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS 11.0.

Результаты исследования и обсуждение

Опухолевые клетки у 77,8% пациентов с лимфобластной лимфомой ($n = 144$) экспрессировали В-клеточный фенотип. Лимфобластная лимфома из самых ранних

Таблица 1. Иммунофенотипическая характеристика В-лимфобластных лимфом (n = 115)

Маркеры	Иммунологические типы В-лимфобластной лимфомы / лейкомии							
	В-I (про-В) (n=9)		В-II (препре-В «common» тип) (n=56)		В-III (пре-В) (n=43)		В-IV (зрелый-В) (n=7)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
HLA-DR	9	100	56	100	41	95,3	5	71,4
CD34	5	55,6	47	83,9	20	46,5	1	14,3
CD33	2	22,2	28	50	20	46,5	0	0
TdT	9	100	56	100	39	90,7	0	0
CD10	0	0	56	100	41	95,3	5	71,4
CD19	9	100	51	91,1	38	88,4	7	100
CD20	1	11,1	19	33,9	26	60,5	6	85,7
CD79 α	4	44,4	38	67,9	22	51,2	7	100
μ -цепь Ig	0	0	0	0	43	100	4	57,1
CD45RO	2	22,2	0	0	0	0	1	14,3
MPO	1	11,1	10	17,9	3	7,0	1	14,3
CD13	0	0	0	0	0	0	0	0
CD45	9	100	56	100	43	100	7	100
CD99	1	11,1	0	0	0	0	0	0
C-мыс	0	0	0	0	0	0	7	100
cyIgM	0	0	0	0	8	18,6	7	100

В-клеток (фенотип про-В-ОЛЛ) встречалась нечасто и составила 7,8 % случаев от всех обследованных больных В-лимфобластными неоплазиями (табл. 1).

Этот вариант характеризовался высокой экспрессией пан-В-клеточного маркера CD19. Часто обнаруживалась экспрессия терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазы (TdT) и антигенов главного комплекса гистосовместимости тканей HLA-DR. У 55,6 % пациентов с этим вариантом выявлялся стволово-клеточный антиген CD34. Обращала на себя внимание атипичная экспрессия раннего миелоидного маркера CD33 (в 2 из 9 случаев) и миелопероксидазы (MPO) (в 11,9 %), выявляемой моноклональными антителами (цитохимическая реакция на миелопероксидазу была отрицательной).

Основной особенностью этого варианта было наличие TdT и CD19 при отсутствии других маркеров В-клеточной дифференцировки. Тем не менее в 1/3 случаев отмечались признаки асинхронной экспрессии антигенов и коэкспрессия маркеров «чужих» линий.

Наиболее многочисленную группу составила В-лимфобластная лимфома с пре-пре-В-клеточным фенотипом (фенотип «common»-варианта В-ОЛЛ): 56 пациентов (48,7 %) с лимфобластной лимфомой.

Как и при про-В-фенотипе, на поверхности опухолевых клеток выявлялись TdT-

и HLA-DR-маркеры. Вместе с тем втрое чаще экспрессировался активационный В-клеточный антиген CD20: 33,9 против 11,1 % соответственно. В 83,9 % отмечалось присутствие CD34, а в 50 % – CD33. Миелоидные маркеры обнаруживали свою коэкспрессию в значительной доле случаев: MPO выявлялась у 17,9 % пациентов. В целом вариант характеризовался значительным разнообразием фенотипа при сохранении постоянства специфических антигенов. Особенностью иммунологического фенотипа этой группы являлась постоянно высокая экспрессия «common»-антигена CD10 и CD19.

Пре-В-вариант лимфобластной лимфомы занимал второе место по частоте после «common»-типа. Основным иммунофенотипическим признаком этой лимфомы была высокая экспрессия μ -цепи Ig, выявляемая у всех больных. При некотором разнообразии уровня экспрессии в большинстве случаев сохранялось представительство классических В-клеточных антигенов – CD19 и CD20 – у 88,4 и 60,5 % соответственно. При этом варианте у 18,6 % лиц выявлялся цитоплазматический IgM. Сохранялась высокая экспрессия TdT, несколько реже, чем в предыдущем варианте, обнаруживался CD34 и CD33-маркеры (у 46,5 % больных). У 3 из 43 пациентов специфическими антителами выявлялась миелопероксидаза

(MPO) при отсутствии позднего миелоидного антигена CD13.

Лимфобластная лимфома со зрелым В-фенотипом встречалась редко: лишь у 7 из 115 пациентов (6,1 %). При этой лимфоме отмечен высокий уровень представительства В-клеточных антигенов CD19, CD20, CD79 α при полном отсутствии TdT. Лимфобласты у всех больных экспрессировали цитоплазматический иммуноглобулин М. Отмечалось более редкое присутствие антигенов других линий: не встречался миелоидный CD33, а стволово-клеточный CD34 выявлен только у одного пациента.

Отличительной особенностью данного варианта была высокая экспрессия онкопротеина с-тус и CD20. В целом отмечалась нарастающая экспрессия этого антигена по мере увеличения «зрелости» опухолевых клеток.

Маркеры CD45RO и CD79 α оказались малоинформативными для диагностики подвариантов В-лимфобластных лимфом.

У существенной части пациентов имела место атипичная экспрессия маркеров: aberrantный фенотип с отсутствием типичных В-маркеров определялся в 25,2 % случаев. Часто отмечалась коэкспрессия миелоидных маркеров: CD33 у 29,8 % больных, и даже миелопероксидаза выявлялась моно-

клональными антителами не менее чем в 12 % случаев.

Т-клеточный фенотип экспрессировали 4 % из всех лимфобластных лимфом (n = 29). Более половины пациентов с этой лимфомой имели значительные опухолевые массы вне костного мозга, в том числе в средостении 20 % лиц.

Про-Т-клеточный фенотип – самый ранний из описанных для ОЛЛ и лимфобластных лимфом – выявлен у 3 из 29 пациентов (10,5 %) (табл. 2). У всех больных выявлялась внутриядерная терминальная дезокси-нуклеотидилтрансфераза, Т-клеточные маркеры: цитоплазматический CD3, CD7, реже CD2 (n = 2). В 2/3 случаев другие маркеры отсутствовали, однако у 33 % больных наблюдалась асинхронная экспрессия CD5, стволово-клеточного CD34 и нелинейного CD99, который нередко экспрессируется CD34-позитивными клетками. В целом вариант верифицируется настолько редко, что в руководствах часто отсутствуют точные иммуноморфологические характеристики его аналога.

Пре-Т-вариант отличался более широким спектром В-клеточных антигенов. Так, здесь достоверно чаще встречались CD5 и CD2-маркеры, у 3 из 4 больных с пре-Т-фенотипом соответственно. Уменьшилось в сравнении с предыдущим вариантом число

Таблица 2. Иммунофенотипическая характеристика Т-лимфобластных лимфом (n = 29)

Маркеры	Иммунологические типы Т-лимфобластных лимфом / лейкозией							
	Т-I (про-Т) (n = 3)		Т-II (пре-Т) (n = 4)		Т-III (кортикальный Т) (n = 14)		Т-IV (зрелый-Т) (n = 8)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
CD34	1	33	1	25	3	21,4	0	0
CD33	0	0	0	0	5	35,7	2	25
TdT	3	100	3	75	6	42,9	8	100
CD1a	0	0	0	0	14	100	2	25
TCR- $\alpha\beta$	0	0	0	0	1	7,1	5	62,5
TCR- $\delta\gamma$	0	0	1	25	0	0	3	37,5
CD2	2	67	4	100	11	78,6	8	100
CD3	3	100	3	75	12	85,7	8	100
CD4	0	0	0	0	13	92,6	1	12,5
CD5	1	33	3	75	14	100	7	87,5
CD7	3	100	4	100	12	85,7	8	100
CD8	0	0	0	0	12	85,7	0	0
CD10	0	0	1	25	7	50	4	50
CD45RO	2	67	4	100	10	71,4	8	100
MPO	0	0	0	0	1	7,1	1	12,5
CD13	0	0	0	0	3	21,4	1	12,5
CD45	3	100	3	75	14	100	8	100
CD99	1	33	1	25	3	21,4	2	25

TdT-позитивных случаев. Отмечалась также асинхронная экспрессия других Т-антигенов (у одного больного CD8 и у одного TCR- $\delta\gamma$) и наличие стволово-клеточного маркера CD34 у одного пациента.

Наиболее весомым среди Т-лимфобластных неоплазий был удельный вес лимфом, несущих на мембране фенотип кортикальных тимоцитов (48,3 %, $n = 14$). При этом варианте наиболее устойчивым признаком была экспрессия антигена CD1a, выявлявшегося у всех больных с этой лимфомой.

Одновременно отмечалось представительство CD4 и CD8-маркеров в 92,6 и 84,7 % случаев соответственно. Особенностью этого варианта являлась частая встречаемость антигенов миелоидной линии CD33 (35,7 %), CD13 (21,4 %). Миелопероксидаза, при отсутствии ее цитохимических проявлений, определялась у одного пациента. В 21,4 % случаев экспрессировался CD34, у 3-х больных – CD99. Таким образом, «визитной карточкой» этого варианта лимфобластных лимфом являлся маркер CD1a и коэкспрессия антигенов Т-хелперов и Т-супрессорных клеток.

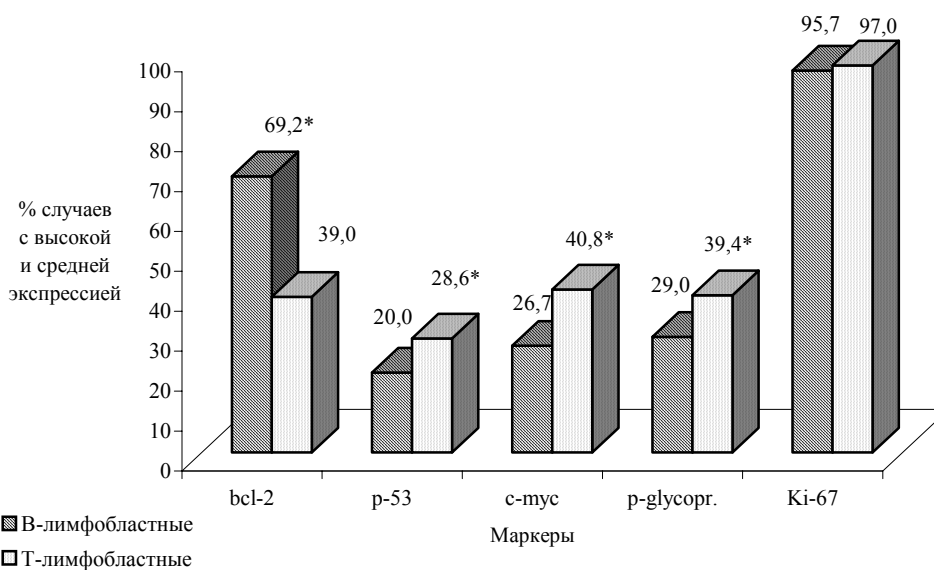
Часть пациентов с лимфобластной лимфомой (27,5 %) демонстрировала антигены поздних фаз дифференцировки Т-лимфобластов (фенотип Т-ОЛЛ). Наряду с высокой экспрессией поверхностного CD3 (выявлялся у всех пациентов, $n = 8$), отмечалось

представительство одного из двух вариантов Т-клеточного рецептора. Так, у 62,5 % ($n = 5$) определялся TCR- $\alpha\beta$, у 37,5 % ($n = 3$) экспрессировался TCR- $\delta\gamma$, что являлось диагностически значимой особенностью этого варианта лимфобластной лимфомы. Вместе с тем наличие на опухолевых клетках миелоидных маркеров диагностировано только у 2-х больных. TdT не обнаруживалась ни у одного пациента.

У больных с этим вариантом лимфобластной опухоли в половине случаев выявлялся CD10, однако экспрессия отдельных специфических Т-антигенов позволяла дифференцировать его от лимфобластной лимфомы «common»-фенотипа. Отмечено, что при всех вариантах Т-лимфобластной лимфомы отсутствовал HLA-DR-антиген.

Значительный интерес, на наш взгляд, представляло исследование на опухолевых клетках экспрессии белков-маркеров, имеющих прямое отношение к злокачественной трансформации и опухолевой прогрессии неходжкинских лимфом: bcl-2, p53, c-myc, антигенов пролиферативной активности (Ki-67) и множественной лекарственной резистентности (продукт гена MDR1 – р-гликопротеин).

Оказалось, что при В-лимфобластных лимфомах экспрессия белка bcl-2 присутствовала у 69,2 % больных, при этом в 55,6 % случаев экспрессия маркера была высокой (рис.).



Экспрессия белков маркеров апоптоза при лимфобластной лимфоме (* – $p < 0,05$)

В группе Т-лимфобластных лимфом маркер bcl-2 обнаруживался у 39,0 % пациентов, экспрессия была высокой только у трети больных. Экспрессия протеина p-53 выявлялась в 20 % случаев при В-лимфобластной лимфоме и в 20,6 % при Т-клеточной, у 30,9 % она была высокой. Онкопротеин c-myc определен у 26,7 % больных с В-лимфобластными лимфомами, при этом у 39,4 % экспрессия была высокой. Т-лимфобластные лимфомы / лейкомии обнаруживали достоверно более высокую экспрессию c-myc у 40,0 % пациентов.

Р-гликопротеин проявлял наиболее значительное представительство на опухолевых клетках при Т-лимфобластных лимфомах и достоверно меньше при В-лимфобластных (39,4 против 29,0 %, $p < 0,05$), при этом у 36,8 % больных Т-лимфомой экспрессия была высокой. Опухолевые Т-лимфомасты демонстрировали также и более высокую пролиферативную активность.

Наименее благоприятный прогноз и низкая эффективность лечения выявлена у пациентов с одновременной высокой экспрессией опухолевыми клетками трех регуляторных протеинов: bcl-2, p-53 и p-гликопротеина [3; 9–11]. Гиперэкспрессия c-myc-онкопротеина наблюдалась в группе В-лимфом среди пациентов беркиттоподобным вариантом НХЗЛ.

Атипичное представительство на мембране опухолевых клеток миелоидных маркеров, антигенов других линий (например, CD2 при В-лимфомах) и асинхронная экспрессия антигенов были более характерны для группы пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания и высокой резистентностью к проводимой терапии. Такое же влияние на эффективность лечения характерно и для p-гликопротеина, высокая экспрессия которого отмечалась прежде всего на клетках, первично резистентных к лечению случаев лимфобластной опухоли.

Обсуждение. Полученные данные подтверждают идентичность иммунофенотипических характеристик лимфобластных опухолей, что отражает их биологическую общность. В ранних по времени источниках [4] авторы классификации ВОЗ, признавая идентичность опухолевого субстрата острых лимфобластных лейкозов и лимфом из ранних лимфоидных предшественников,

тем не менее постулировали необходимость клинического их разделения.

Так, предлагалось процесс с массивными внекостно-мозговыми поражениями при минимальном вовлечении костного мозга (менее 25 % клеток) и периферической крови трактовать как лимфобластную лимфому. Если масштаб поражения костного мозга больше – как острый лимфобластный лейкоз. Однако такое разделение признавалось самими авторами как весьма условное и на практике маловыполнимое.

В более поздних комментариях [7] к классификации ВОЗ лимфоидных неоплазий экспертами было решено, что опухоли из клеток-предшественников – как экстрамедуллярные, так и с первичным вовлечением костного мозга и крови, биологически являются одним и тем же заболеванием с различными клиническими проявлениями, и в названии должны соответствовать единой нозологической форме – лимфобластной лимфоме.

Полученные нами данные позволяют сделать вывод о том, что распространенность Т- и В-линейных лимфобластных лимфом в популяции неодинакова. Несмотря на aberrантный характер экспрессии многих диагностических маркеров, большая панель моноклональных антител позволяет с высокой точностью определять линейную принадлежность этих опухолей.

Коэкспрессия миелоидных маркеров, асинхронность и aberrации лимфоидных антигенов, с одной стороны, значительно затрудняют диагностику, с другой, – отражают высокую степень молекулярно-биологического «химеризма» опухолевых клонов [1]. При выборе лечебной программы на основании особенностей иммунофенотипа лимфобластной опухоли необходимо помнить, что мы имеем дело лишь со степенью дифференцированности и преимущественной линейностью опухолевого клона. Понятия «лимфоидный» и «миелоидный» – лишь крайние точки этого спектра.

Задача диагностики, на наш взгляд, – определение точной локализации на этом спектре конкретного клинического случая. Движение в сторону середины спектра связано с понятиями «гибридности», «бифенотипичности», «многолинейности». Сами по себе эти термины мало что дополняют

к нашему пониманию характера процесса и имеют значение лишь в той степени, в которой влияют на прогноз опухолевой прогрессии и резистентность к проводимой терапии.

Заключение

Полученные данные подтверждают мнение авторов классификации ВОЗ о целесообразности объединения ОЛЛ и лимфобластных лимфом в одну группу опухолей в связи со сходными иммунофенотипическими характеристиками этих прежде отдельных нозологических форм.

Для большинства иммуноморфологических вариантов лимфобластных лимфом характерны признаки атипичной экспрессии антигенов других линий (чаще миелоидные), что вероятно отражает генетический «химеризм» клеток лейкоемического клона.

Основной принцип современной диагностики лимфобластных опухолей, в соответствии с определенным неопухолевым аналогом, является во многом условным подходом, поскольку не отражает всей глубины «модификации» свойств опухолевого клона в сравнении с нормальными бластными клетками лимфоидного роста.

Метод иммуноцитохимии важен для диагностики опухолей с aberrантными фенотипами и существенно дополняет возможности проточной цитофлюорометрии, количество маркеров для которой существенно меньше.

Список литературы

1. Барышников А. Ю. и др. Иммунологический фенотип лейкозной клетки / А. Ю. Барышников, Н. Н. Тупицин, Л. А. Махонова. М., 1989. С. 150–154.

2. *Руководство по гематологии* / Под ред. А. И. Воробьева. М., 2002. Т. 1. С. 22–23.

3. Райхлин Н. Т., Райхлин А. Н. Регуляция и проявления апоптоза в физиологических условиях и в опухолях // *Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека* / Под ред. С. В. Петрова, Н. Т. Райхлина. Казань, 2004. С. 350–365.

4. Jaffe E. S., Harris N. L. World health organization classification of tumours. pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, 2001. P. 20–109.

5. Френкель М. А. Лабораторная диагностика острых лейкозов // *Руководство по гематологии* / Под ред. А. И. Воробьева. М., 2002. Т. 1. С. 146–155.

6. Новик А. А. Современная концепция классификации лимфоидных опухолей // *Клиническая онкология и гематология*. 2001. № 3. С. 2–9.

7. *Классификация опухолевых болезней гемопоэтической и лимфоидной ткани ВОЗ* / N. Harris, E. Jaffe, J. Diebold et al. // *Онкогематология (современные аспекты)* / Под ред. И. В. Поддубной. М., 2005. С. 9–10.

8. Тупицин Н. Н. Лимфоциты и иммунокомпетентная система // *Руководство по гематологии* / Под ред. А. И. Воробьева. М., 2002. Т. 1. С. 106–129.

9. Chao D. T., Korsmeyer S. J. BCL-2 family: regulators of cell death // *Ann. Rev. Immunol.* 1998. Vol. 16. P. 395–419.

10. Vasiri H., Benchimol S. Alternative pathways for the extension of cellular life span: inactivation of p-53/pRb and expression of telomerase // *Oncogene*. 1999. Vol. 53, № 18. P. 7676–7680.

11. Pellegata N., Ranzani G. The significance of p-53 mutations in human cancer // *Eur. Jour. Histochem.* 1996. Vol. 40. P. 273–282.

Материал поступил в редколлегию 04.08.2006

I. B. Kovinev, M. I. Loseva, T. I. Pospelova, N. Yu. Djachkova, E. N. Voropaeva, N. V. Skvorcova

Features of characteristic immunophenotype of the lymphoblastic non-Hodgkin's lymphomas

There were examined 114 patients with lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma and living in Siberian Federal District and in Kazakhstan. There were studied features of immunophenotype of the lymphoblastic neoplasia and expression of markers BCL-2, p53, c-myc and p-Gly in tumor cells. It was confirmed correctness of integration acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma in one group of tumors in WHO – classification. It was revealed the co-expression of the lymphoid and myeloid markers in the lymphoma's cells. It was noticed tumor clone chimerism of the majority of the lymphoblastic tumors. It was shown the role of the immunomorphology in diagnostics of this variant of lymphomas. It was determined the prognostic value of overexpression of the protein markers associated with inhibition of apoptosis and plural medicinal resistance, resulting in decrease of the efficiency of the lymphoblastic neoplasia treatment.

Keywords: lymphoblastic lymphoma, immunophenotype, plural medicinal resistance.