

О.В. Юрченко
 А.Г. Бердова
 М.Р. Скряма
 Л.Н. Шлапацкая
 С.В. Михалап
 Т.А. Тарасова
 Е.М. Алексик
 Г.И. Кулик
 С.П. Сидоренко
 В.Ф. Чехун

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

Институт онкологии АМН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: *неходжкинские злокачественные лимфомы, морфология, иммуногистохимия, моноклональные антитела.*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА В ДИАГНОСТИКЕ НЕХОДЖКИНСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ

Резюме. *Рассмотрены морфологические и иммуногистохимические особенности неопластических клеток при различных вариантах неходжкинских злокачественных лимфом. Определены основные моноклональные антитела, выпускаемые Лабораторией сигнальных каскадов клеток Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, необходимые для диагностики неходжкинских злокачественных лимфом в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани.*

ВВЕДЕНИЕ

Основные критерии, на которых базируется классификация ВОЗ опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани, — микроскопическая структура опухоли и морфологические особенности составляющих ее опухолевых клеток, иммунофенотипический и генотипический профиль опухолевого клона лимфоидных клеток, клиническая картина и стадия заболевания. Степень значимости каждого из этих критериев различна для отдельных нозологических форм опухоли [1–3]. Уточнение гистогенеза неходжкинских злокачественных лимфом (НЗЛ), важное для выбора адекватных методов лечения, возможно с помощью гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических диагностических методов исследования [4]. Иммунофенотипирование патологических клеток с помощью моноклональных антител (МкАТ) необходимо не только для дифференциальной диагностики лимфом из малых клеток — хронического лимфолейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов, фолликулярной лимфомы, мальтомы (MALT — mucosa associated lymphoid tumor) — и реактивных процессов, но и для дифференциации крупноклеточных лимфом и метастазов рака в лимфатических узлах [5]. При некоторых формах НЗЛ наиболее существенными являются клинические особенности, как, например, при экстранодальной В-клеточной лимфоме маргинальной зоны MALT-типа или при медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфоме [6–8].

Исследование иммуногистохимических маркеров на современном этапе развития онкологии является необходимым не только для классификации

опухолей лимфоидной природы, но и для прогнозирования ответа опухоли на проводимую терапию и выбора оптимальных схем лечения.

В Институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии (ИЭПОР) им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины создана панель МкАТ для фенотипирования лимфоидных клеток больных с различными формами НЗЛ, их диагностики в соответствии с классификацией ВОЗ опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани.

Цель работы — отбор диагностической панели МкАТ отечественного производства для фенотипирования опухолей лимфоидной системы в соответствии с классификацией ВОЗ. В дальнейшем мы планируем создать прогностическую панель МкАТ на основании установления коррелятивных связей между клиническими особенностями болезни и иммунофенотипическими признаками злокачественных клеток у больных с различными формами НЗЛ.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе исследования проведен сравнительный анализ специфичности МкАТ, полученных в Лаборатории сигнальных каскадов клеток ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, и аналогичных МкАТ, выпускаемых фирмой «Dako Cytomation» (Дания). Протестированы срезы миндалин и реактивных лимфатических узлов, установлена идентичность специфичности анализируемых МкАТ.

Затем выполнено иммуногистохимическое исследование неопластических клеток опухолей у больных НЗЛ. Материалом исследования служили биоптаты лимфатических узлов и операционный ма-

териал 50 больных, находившихся на лечении в отделении системных опухолевых заболеваний Института онкологии АМН Украины и в Киевской городской онкологической больнице.

Для морфологического исследования использовали ткани, залитые в парафин, с последующим изучением гистологических срезов, окрашенных гематоксилин-эозином. Иммунофенотипический профиль злокачественных клеток определяли на криостатных и парафиновых срезах с использованием PAP-метода, а также системы визуализации EnVision («Dako Cytomation», Дания) с помощью панели МкАТ по общепринятой методике [9].

Иммуногистохимическое исследование НЗЛ проводили в следующем порядке. На первом этапе в зависимости от результатов морфологического исследования выбирали панель МкАТ, включающую минимальный набор реагентов для установления наличия опухолевого процесса или реактивных изменений в лимфатическом узле. Для этого, как правило, исследовали экспрессию легких κ - и λ -цепей иммуноглобулинов (Ig). При подтверждении опухолевого процесса у больного определяли клеточную природу новообразования, используя МкАТ против В- и Т-клеточных дифференцировочных антигенов. После этого подбирали панель МкАТ для дифференциальной диагностики НЗЛ в соответствии с классификацией ВОЗ опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани. В случае когда при морфологическом исследовании субстрат опухоли был представлен крупными анаплазированными клетками, уже на первом этапе исследования целесообразным представлялось применение МкАТ против цитокератинов и общего лейкоцитарного антигена. И лишь при отсутствии всех указанных маркеров необходимо применение МкАТ против антигенов, которые экспрессируются на других тканях, с целью установления гисто- и цитогенеза опухоли.

Для иммунофенотипирования использовали панель МкАТ, которая включала антитела, реагирующие с антигенами CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD20, CD22, CD38, CD45, CD54, CD95, CD150, легкими κ - и λ -цепями Ig, HLA-DR и ИПО-38. Все МкАТ получены *in vivo*, очищены с помощью аффинной хроматографии, в каждом случае проведено спектрометрическое определение содержания белка. Анти-CD19, CD23, анти-IgM МкАТ были любезно предоставлены E. Clark (США), а анти-CD30 и -Vcl-2 — фирмой «Dako Cytomation» (Дания). Конечная концентрация МкАТ для иммуногистохимического исследования составила 20 мкг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ). На долю ЛМЛ приходится 6,7% случаев НЗЛ [10]. Заболевание выявляют преимущественно у пациентов в возрасте старше 50 лет (в среднем — 65 лет).

Увеличенные лимфатические узлы у всех 15 исследованных больных имели стертую архитектуру

к тканевого рисунка с псевдофолликулами, представленными светлыми участками, содержащими клетки более крупного размера, чем в темных областях пораженных лимфатических узлов. Иногда отмечали вовлечение в опухолевый процесс интерфолликулярных зон. Преобладающий клеточный профиль — малые лимфоциты небольшого размера с круглыми ядрами, содержащими конденсированный хроматин, и небольшими ободками цитоплазмы. В некоторых случаях наблюдали полиморфизм ядер, клетки с инвагинацией ядерной мембраны, что создавало трудности в установлении диагноза, так как подобную морфологию имеют клетки при лимфоме из клеток мантийной зоны.

Все опухолевые клетки при данном типе лимфомы экспрессировали пан-В-клеточные маркеры — CD20 (рис. 1а на с. 29), CD22; CD3⁺-клетки преимущественно присутствовали в незначительном количестве, за исключением одного больного. Большинство клеток при ЛМЛ экспрессировали поверхностные Ig, как правило, IgD и/или IgM [11]. Опухолевые клетки у всех исследованных нами больных были CD5⁺ (рис. 1б на с. 29). Отмечали наличие CD23-антигена и отсутствие экспрессии CD10-антигена. МкАТ ИПО-38, которые выявляют ядерный антиген пролиферирующих клеток, реагировали, как правило, с небольшим количеством клеток. Следует отметить, что в опухолевых клетках у всех исследованных нами больных при ЛМЛ отмечали экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2. Экспрессию активационного антигена Т-и В-лимфоцитов CD150, а также Fas-антигена не выявлено. По всей видимости, присутствие большого количества опухолевых Bcl-2⁺-клеток с заблокированным механизмом апоптоза, низкий пролиферативный индекс опухолевых клеток и отсутствие экспрессии Fas-антигена способствуют индолентному течению заболевания у больных при ЛМЛ. Отсутствие экспрессии молекул адгезии, выявляемых МкАТ ICAM1 (CD54), у 6 больных коррелировало с вовлечением в опухолевый процесс костного мозга, что не отмечается у пациентов, неопластические клетки которых экспрессируют ICAM1.

Предшественником ЛМЛ является рециркулирующая CD5⁺ CD23⁺ IgM⁺ IgD⁺ наивная В-клетка, которую выявляют в периферической крови, первичных фолликулах, а также в зоне мантии первичных фолликулов [12].

Фенотип злокачественных клеток при ЛМЛ: SIg⁺; CD5⁺; CD10⁻; CD19⁺; CD20⁺; CD22⁺; CD23⁺; CD45⁺; CD54^{-/+}; CD95⁻; CD150⁻; ИПО-38⁺ — в единичных злокачественных клетках.

Лимфома из клеток мантийной зоны — высокоагрессивное заболевание, составляет 3–10% случаев НЗЛ. Данная патология развивается у больных среднего и пожилого возраста [13]. Обычно у всех пациентов отмечается гиперэкспрессия циклина D1, который является белком, обеспечивающим продвижение клетки из G₁- в S-фазу клеточного цикла [14]. Лимфома из клеток мантийной зоны (у 2 больных)

представляет собой опухолевый пролиферат из клеток первичных фолликулов или мантийной зоны. Лимфоидные инфильтраты имеют диффузный характер роста, часто формируют разрастания клеток мантии вокруг реактивных зародышевых центров. Опухолевые клетки небольшого размера с узким ободком цитоплазмы имеют ядра с разнообразными инвагинациями мембраны и умеренно конденсированным хроматином, ядрышки не визуализируются. Среди клеток опухоли выявляют единичные эпителиоидные клетки и гистиоциты. Стенки кровеносных сосудов часто гиалинизированы.

При иммуногистохимическом исследовании установлено, что большинство клеток экспрессируют CD20-, CD5-антигены, но не экспрессируют CD10-антиген. Количество CD3⁺-Т-лимфоцитов было незначительным (рис. 2а на с. 29), не выявлено экспрессии антигена CD150, CD95 и CD54. В отличие от ЛМЛ, не выявлена экспрессия CD23-антигена. Пролиферативный потенциал лимфомы является высоким, большинство неопластических клеток реагирует с мкАТ ИПО-38 (рис. 2б на с. 29). Экспрессия CD150 слабо выражена и определяется не на всех клетках опухоли.

Предшественником лимфомы из клеток мантийной зоны является активированный В-лимфоцит, стимулированный к реакции зародышевого центра [15].

Фенотип злокачественных клеток при лимфоме из клеток мантийной зоны: циклин D1⁺; SIg⁺; CD5⁺; CD10⁺; CD19⁺; CD20⁺; CD22⁺; CD23⁺; CD45⁺; CD54⁺; CD95⁺; CD150⁺; ИПО-38⁺ — экспрессирован в большинстве злокачественных клеток.

Лимфоплазмочитарная лимфома, или иммуноцитома, — редкая форма опухоли; составляет примерно 1% в структуре НЗЛ [16]. Нами проведено морфологическое и иммуногистохимическое исследование лимфоплазмочитарной лимфомы у 4 больных. Опухоль состоит из малых лимфоцитов, имеющих признаки дифференцировки в сторону плазматических клеток. В опухолевом клоне отсутствуют клетки с более низким уровнем дифференцировки, что является важным, так как часть клеток многих опухолей В-клеточной природы, включая хронический лимфолейкоз, лимфому из клеток мантийной зоны, маргинальной зоны и фолликулярную лимфому, могут дифференцироваться в сторону плазматических клеток [17]. При лимфоплазмочитарной лимфоме выявляли тельца Русселя, содержащие включения Ig, а также тучные клетки в значительном количестве. Морфологическая диагностика, как правило, не вызывала затруднений, диагноз может быть установлен при морфологическом исследовании срезов, окрашенных гематоксилин-эозином. Экспрессия опухолевыми клетками одного типа легких цепей Ig подтверждает моноклональность процесса и свидетельствует о том, что плазматоидные и плазматические клетки являются опухолевыми, составляя злокачественный клон лимфомы. Для опу-

холевых клеток характерно отсутствие экспрессии CD5- и CD10-, CD95- и CD150-антигенов, экспрессия В-клеточных маркеров CD19, CD20, CD22, но в части случаев выявлены молекулы адгезии CD54. Количество CD3⁺-Т-лимфоцитов невелико. Пролиферативный индекс лимфоплазмочитарных лимфом низкий.

Клеточный аналог — В-лимфоцит, развивающийся вне зародышевых центров лимфоидных фолликулов, стимулированный после встречи с антигеном к дифференцировке в лимфоплазмочитарную клетку, секретирующую IgM.

Фенотип злокачественных клеток при лимфоплазмочитарной лимфоме: SIg⁺; CD5⁺; CD10⁺; CD19⁺; CD20⁺; CD22⁺; CD23⁺; CD45⁺; CD54^{+/+}; CD95⁻; CD150⁻; ИПО-38⁺ — в небольшом количестве злокачественных клеток.

Фолликулярная лимфома. Фолликулярная лимфома относится к числу наиболее частых опухолевых заболеваний лимфоидной ткани, составляет 35% в структуре НЗЛ. Выявляется преимущественно у взрослых, как правило, при установлении диагноза опухолевый процесс уже достаточно распространенный. Исследованы опухоли 5 больных с фолликулярным типом роста, однако выявлены также участки диффузного роста. Неопластические фолликулы имели нечеткие контуры, в них часто отсутствовала зона мантии, они плотно прилегали друг к другу, стирая нодулы пораженного лимфатического узла. Опухолевые фолликулы при данной лимфоме чаще имеют примерно одинаковую форму и размеры, чем отличаются от реактивных фолликулов при гиперпластических процессах [18]. Еще одним важным морфологическим признаком фолликулярных лимфом является большее количество фолликулярных структур на единицу площади гистологического среза, чем при гиперпластических состояниях. В наших наблюдениях фолликулярные лимфомы содержали 2 типа клеток: центроциты и центробласты или нерасщепленные клетки зародышевых центров. Клетки в составе неопластических фолликулов экспрессировали Bcl-2 (рис. 3а на с. 29). Этот белок не выявляется в В-клетках центров фолликулов в норме и при реактивной гиперплазии, а располагается на клетках вокруг вторичных фолликулов (рис. 3б на с. 29) [19].

Злокачественные клетки при фолликулярной лимфоме экспрессировали поверхностные Ig одного класса (чаще IgM, чем IgG), основные В-клеточные антигены (CD19, CD20, CD22) и антиген CD10. Экспрессия антигена CD23 варьировала от случая к случаю, кроме того, патологические клетки всех исследованных нами больных были CD5⁻. Клеточный аналог при фолликулярной лимфоме — клетки зародышевых центров фолликулов — центробласты и центроциты.

Фенотип злокачественных клеток при фолликулярной лимфоме: SIg⁺; CD5⁺; CD10⁺; CD19⁺; CD20⁺; CD22⁺; CD23^{+/+}; CD45⁺; CD54^{+/+}; CD95⁻; CD150⁻;

ИПО-38⁺ — экспрессируется в незначительном количестве злокачественных клеток.

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ). Наиболее многочисленную группу составили больные с ДВКЛ (19 пациентов). Хотя в классификации ВОЗ опухолевых заболеваний кровяной и лимфоидной ткани этот тип лимфомы выделен в самостоятельную клинко-морфологическую нозологию, следует отметить гетерогенность данных лимфом. Объединение их является искусственным, на сегодняшний день четкие морфологические и клинические критерии, позволяющие выделить отдельные формы и варианты ДВКЛ еще четко не определены [20].

ДВКЛ характеризуются диффузной пролиферацией крупных трансформированных лимфоидных клеток, размер ядер которых превышает размеры ядер гистиоцитов. Характерно диффузное частичное интерфолликулярное и реже синусоидальное поражение лимфатического узла. Часто выявляют лимфоидную инфильтрацию перинодальных тканей и сосудов.

Следует отметить вариабельность микроскопического строения ДВКЛ. За редким исключением, по иммунофенотипическим и генотипическим параметрам удается выделить отдельные варианты этой группы лимфом, и поэтому в клинической практике используют термин ДВКЛ или же применяют названия ее морфологических вариантов: центробластная, иммунобластная лимфома, лимфома, богатая Т-лимфоцитами, анапластическая лимфома. К числу редко выявляемых морфологических вариантов ДВКЛ относят лимфому из светлых клеток, из перстневидных клеток, лимфому с фибриллярным матриксом [21].

Иммуногистохимическое исследование злокачественных клеток при данных новообразованиях позволяет определить В-клеточную природу при всех установленных нами морфологических вариантах, поскольку большинство неопластических клеток экспрессируют антигены CD20 и CD22 (рис. 4а на с. 29). У большинства больных CD3⁺-клетки определяли в небольшом количестве, они диффузно располагались среди патологических клеток, за исключением 3 больных, в опухолях которых преобладали Т-лимфоциты (от 60 до 80%). Эти опухоли были квалифицированы как ДВКЛ, богатые Т-лимфоцитами [22, 23]. Наличие в опухолях крупных клеток, которые содержат лишь одну легкую цепь Ig (κ или λ), дало возможность установить этим больным диагноз ДВКЛ, богатой Т-лимфоцитами. Большинство злокачественных клеток у всех исследованных экспрессировали антиген, ассоциированный с пролиферацией, определяемый МкАТ ИПО-38. Также отмечали экспрессию CD95-антигена. Злокачественные клетки CD10⁺ выявлены в нескольких случаях. Лишь у одного больного с иммунобластным вариантом ДВКЛ были обнаружены CD5⁺-клетки.

Следует обратить особое внимание на анапластический вариант ДКВЛ (у 3 больных), при котором морфологическая картина характеризовалась преимущественно диффузным характером роста опухоли (лишь в одном случае были частично сохранены лимфоидные фолликулы). Инвазия капсулы отсутствовала, выявляли инвазию клеток опухоли в лимфатические синусы. Отмечали выраженный полиморфизм опухолевых клеток с признаками атипии. Форма и размеры клеток были разными, преобладали ядра неправильной формы, довольно часто дву- и многоядерные. Выявлена экспрессия активационных антигенов CD30 и CD150, а пролиферативный потенциал опухолевых клеток был наиболее высоким среди таковых при разных вариантах ДВКЛ (рис. 4б на с. 29).

ДКВЛ перстневидного типа, лимфомы из светлых клеток с фибриллярным матриксом, а также анапластическая лимфома требуют дифференциальной диагностики с метастазами рака [24]. В таких случаях необходимо применять МкАТ к общему лейкоцитарному антигену CD45 и цитокератинам.

Генный профиль клеток ДКВЛ при анализе экспрессии генов с помощью микрочипов свидетельствует о том, что это заболевание включает, по меньшей мере, три подгруппы образований, которые происходят из клеток, находящихся на разных стадиях дифференцировки. Эти подгруппы имеют различные механизмы злокачественной трансформации, что свидетельствует об их различном цитогенезе [25].

Первая подгруппа включает так называемые герминативные лимфомы, возникшие из клеток зародышевых центров, в клетках которых произошла гипермутация генов Ig и отмечается экспрессия V κ 1-2.

Вторая подгруппа включает лимфомы, которые развились из антиген-активированной клетки вне зародышевого центра, на таких патологических клетках определяются активационные антигены. По всей видимости, именно к этой группе следует отнести лимфомы анапластического типа, которые экспрессируют антигены, выявляемые анти-CD30 и CD150 МкАТ, что соответствует экспрессии CD150 на их нормальных аналогах [26]. Следует отметить, что общая выживаемость больных с анапластическим вариантом В-клеточной лимфомы намного меньше средней.

Третья подгруппа является столь неоднородной, что требует проведения дальнейших исследований.

Фенотип злокачественных клеток при ДКВЛ: CD5^{+/-}; CD10^{+/-}; CD19⁺; CD20⁺; CD22⁺; CD45⁺; CD54^{+/-}; CD95⁺; CD150⁺; ИПО-38⁺ — в вариабельном количестве клеток. **Фенотип злокачественных клеток при анапластическом варианте ДКВЛ:** CD5^{+/-}; CD10^{+/-}; CD19⁺; CD20^{+/-}; CD22^{+/-}; CD30⁺; CD45⁺; CD54^{+/-}; CD95⁺; CD150⁺; ИПО-38⁺ — в вариабельном количестве злокачественных клеток.

Т-клеточная лимфома, более никак не охарактеризованная. Периферические Т-клеточные лимфо-

ВЫВОДЫ

мы характеризуются агрессивным клиническим течением и плохим прогнозом, однако их биологические особенности не изучены подробно в связи с нечастым распространением, а также отсутствием специфических молекулярно-генетических особенностей [27]. Термином Т-клеточная лимфома, более никак не охарактеризованная, обозначают лимфоидные новообразования, не имеющие признаков других Т-клеточных лимфом.

Данные микроскопического анализа Т-клеточной лимфомы, более никак не охарактеризованной (у 3 больных), свидетельствуют, что рисунок лимфатического узла стерт и замещен полями атипичных опухолевых клеток различного размера, часто с ядрами неправильной формы с инвагинациями. Довольно часто отмечается инфильтрация эозинофилами, плазматическими клетками и гистиоцитами.

Все клетки экспрессируют CD45-антиген, большинство клеток являются CD3⁺ (рис. 5а на с. 29), среди которых преобладают CD8⁺-лимфоциты. Наблюдается лишь незначительное количество CD20⁺-клеток (рис. 5б на с. 29). В пролиферативном цикле находятся 40–50% опухолевых клеток.

Фенотип злокачественных клеток при Т-клеточной лимфоме, более никак не охарактеризованной: CD45⁺; CD19⁻; CD20⁻; CD22⁻; CD3⁺; CD7⁺; CD4^{+/-}; CD8^{+/-}; CD95^{+/-}; CD150⁺; ИПО-38⁺ — в вариабельном количестве злокачественных клеток.

Анапластическая CD30⁺-крупноклеточная лимфома — CD30⁺-лимфома Т- или ноль-клеточная. Во многих случаях эта лимфома ранее интерпретировалась как злокачественный гистиоцитоз, болезнь Ходжкина с лимфоидным истощением, атипичный гистиоцитоз. У 2 из обследованных нами больных установлен диагноз анапластическая лимфома ноль-клеточного типа. Неопластические клетки были большего размера, чем при CD30⁺-лимфоме Т-клеточного типа, часто с причудливыми многолопастными ядрами, придающими сходство с клетками Березовского—Штернберга. В ткани опухоли выявляли реактивные изменения, представленные лимфоцитами, плазматическими клетками, гистиоцитами, эозинофилами, но в меньшем количестве, чем при лимфогранулематозе. Все опухолевые клетки экспрессировали активационный антиген CD30. Т-клеточные маркеры не выявлены, а количество CD20⁺-клеток, представленных малыми лимфоцитами и образующих небольшие скопления, было невелико. Все клетки в срезах у исследованных больных экспрессировали еще один активационный антиген, который определялся анти-CD150 МкАТ.

Фенотип злокачественных клеток при анапластической CD30⁺-крупноклеточной лимфоме ноль-клеточного типа: CD45⁺; CD3⁻; CD7⁻; CD20⁻; CD22⁻; CD30⁺; CD95⁺; CD150⁺; ИПО-38 — в большинстве злокачественных клеток.

На основании морфологического и иммуногистохимического анализа НЗЛ у обследованных пациентов выделены основные формы и варианты заболевания в соответствии с классификацией ВОЗ опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани. В каждом случае обязательным условием является сопоставление результатов морфологического и иммуногистохимического исследования с клиническими данными.

Панель МкАТ, производимых в Лаборатории сигнальных каскадов клеток ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, является достаточной для установления диагноза НЗЛ в соответствии с классификацией ВОЗ опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани.

Для ЛМЛ прогностическое значение имеет установление пролиферативного потенциала опухоли, повышение которого свидетельствует о резистентности больных к лечению. Определение экспрессии молекул адгезии CD54 способствует установлению распространенности опухолевого процесса с вовлечением костного мозга. Особо важным является исследование экспрессии антигена CD150 для выделения среди ДВКЛ варианта с фенотипом активированных В-клеток, что требует подбора специальных терапевтических схем лечения в связи с агрессивным характером клинического течения анапластических ДКВЛ.

Таким образом, проведение уточняющей диагностики НЗЛ с определением указанных выше маркеров для прогнозирования течения заболевания и ответа на противоопухолевую терапию у пациентов с лимфомами способствует выбору адекватной тактики лечения в каждом конкретном случае.

ЛИТЕРАТУРА

1. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, *et al.* A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; **84**: 1361–92.
2. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, *et al.* World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissue: report of the Clinical Advisory Committee Meeting. Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol*, 1999; **17**: 3835–49.
3. Diebold J. The WHO classification of malignant lymphomas. *Exp Oncol* 2001; **23**: 101.
4. Глузман ДФ, Абраменко ИВ, Склярченко ЛМ, Надгорная ВА. Лабораторная диагностика онкогематологических заболеваний. К: МОРИОН, 1998, 336 с.
5. Anon HP. A clinical evaluation of the International lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's lymphoma classification Project. *Blood* 1997; **89**: 3909–18.
6. Nakamuta S, Aoyagi K, Furuse M, *et al.* B-cell monoclonality precedes the development of gastric MALT lymphoma in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Am J Pathol* 1998; **152**: 1271–79.
7. Логинський ВЕ, Лебедь ГБ. Сучасні принципи діагностики пухлин із зрілих лімфоїдних клітин. *Лаб діагностика* 2003; (3): 48–54.

8. **Berger F, Felman P, Thieblemont C, et al.** MALT marginal zone B-cell lymphomas: a discription of clinical presentation and outcome in 124 patients. *Blood* 2000; **95**: 1950–56.
9. **Lykanova NY, Yurchenko OV, Kulik GI, et al.** Expression of p53 and bcl-2 proteins in epithelial ovarian carcinoma with different grade of differentiation. *Experim Oncology* 2000; **22**: 91–3.
10. **Голенков АК, Абдул Латиф Шахер, Митерев ГЮ.** Иммунологический фенотип и клиническое течение неходжкинских лимфом. *Гематол и трансфузиол* 1998; **43**: 41–4.
11. **Ben Ezra J, Burke JS, Swartz WG, et al.** Small lymphocytic lymphoma: a clinicopathologic analysis of 268 cases. *Blood* 1989; **73**: 579–87.
12. **Caligaris-Cappio F.** B-chronic lymphocytic leukemia: a malignancy of anti-self B-cells. *Blood* 1996; **87**: 2615–20.
13. **Bosch C, Lopez-Gullermo A, Campo E, et al.** Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer* 1998; **82**: 567–75.
14. **Тахаев ЗВ, Пробатова НА, Тупицын НН, Шолохова ЕН.** Лимфома из клеток мантии. *Архив патол* 2000; **2**: 38–42.
15. **Абраменко ИВ.** Клетки-мишени при развитии злокачественных лимфопрлиферативных заболеваний: фенотипическая и молекулярно-генетическая характеристика. *Укр мед часопис* 1998; **3**: 15–9.
16. **Warnke RA.** Morphological, immunological and genetic feature of B CLL/SLL and immunocytoma. *Clinical Implication of the REAL Classification*. Springer-Verlag, London, 1999: 5.1–5.5.
17. **Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al.** World Health Organization Classification of Tumours. *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARS Press 2001. 351 p.
18. **Криволапов ЮА, Белянин ВЛ.** Морфологические различия фолликулярных лимфом и фолликулярной гиперплазии лимфатических узлов. *Арх патол* 2003; **65** (1): 17–21.
19. **Utz JL, Swerdlow SH.** Distinction of follicular hyperplasia from follicular lymphoma in B5-fixed tissue: comparison of MT2 and bcl-2 antibodies. *Hum Pathol* 1993; **24**: 1155.
20. **Warnke RA.** Morphological, immunological and genetic feature of diffuse large B cell lymphomas. In: *Human Lymphoma. Clinical Implication of the REAL Classification*. Springer-Verlag, London, 1999: 231–6.
21. **Новик АА.** Классификация злокачественных лимфом. Санкт-Петербург: ЭЛБИ, 2000. 126 с.
22. **Павловская АИ, Ковригина АМ, Шолохова ЕН и др.** О дифференциальной диагностике В-клеточной лимфомы, богатой Т-клетками, и периферических Т-клеточных лимфом. *Арх патол* 2000; (4): 8–11.
23. **Fraga M, Sanchez-Verde, Forteza J, et al.** T-cell/histiocyte rich B-cell lymphoma is a disseminated aggressive neoplasm: dif-

ferential diagnosis from Hodgkin's lymphoma. *Histopathol* 2002; **41** (3): 216–29.

24. **Chan JKC.** Tumors of the lymphreticular system. In: *Diagnostic Histopathology of tumors*, 2nd ed. London etc: Churchill Livingstone 2000. 1099 p.

25. **Shaffer AL, Rosenwald A, Staudt LM.** Lymphoid malignancies: the dark side of B-cell differentiation. *Nat Rev Immunol* 2002; **2**: 920–32.

26. **Yurchenko OV, Shlapatska LM, Skryma MR, et al.** Immunohistochemical studies of CD150 expression in some human tumors. *Exp Oncol* 200; **25** (3): 186–90.

27. **Pescarmona E, Pignoloni P, Puopolo M, et al.** p53 overexpression identifies a subset of nodal peripheral T-cell lymphomas with a distinctive biological profile and poor clinical outcome. *J Pathol* 2001; **195**: 361–6.

USE OF DOMESTIC MONOCLONAL ANTIBODIES IN THE DIAGNOSTICS OF MALIGNANT NON-HODGKIN LYMPHOMA

O.V. Yurchenko, A.G. Berdova, M.R. Skryma, L.N. Shlapatskaya, S.V. Mikhalap, T.A. Tarasova, E.M. Aleksik, G.I. Kulik, S.P. Sidorenko, V.F. Chekhun

Summary. *Morphological and immunohistochemical specifics of neoplastic cells in various variants of malignant non-Hodgkin lymphomas are considered. Main monoclonal antibodies are identified (produced by the Laboratory of Signal Cell Cascades of the R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology, and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine), which are essential for diagnosing malignant non-Hodgkin lymphomas in accordance with the World Health Organizations classification of malignancies of hematopoietic and lymphoid tissues.*

Key Words: malignant non-Hodgkin lymphomas, morphology, immunohistochemistry, monoclonal antibodies.

Адрес для переписки:

Юрченко О.В.
03022, Киев, ул. Васильковская, 45
Институт экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

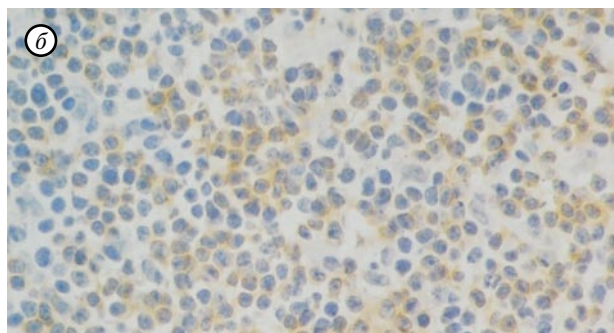
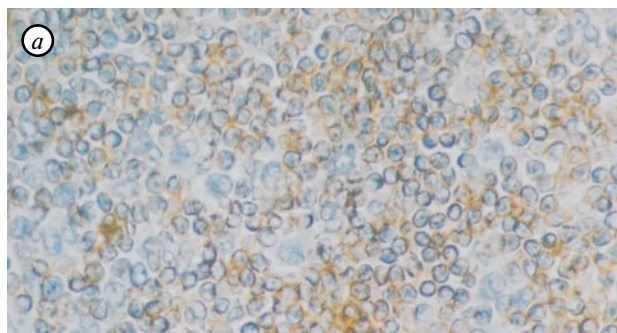


Рис. 1. Экспрессия CD20- (а) и CD5-антигена (б) опухолевыми клетками при ЛМЛ (х 200)

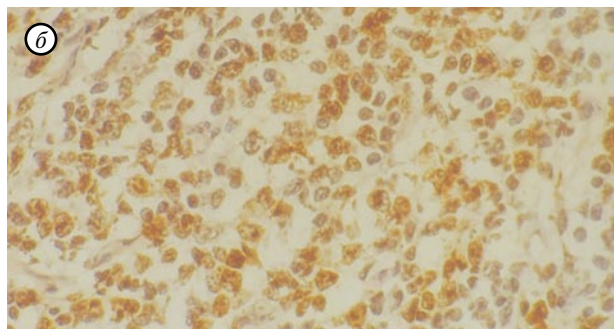
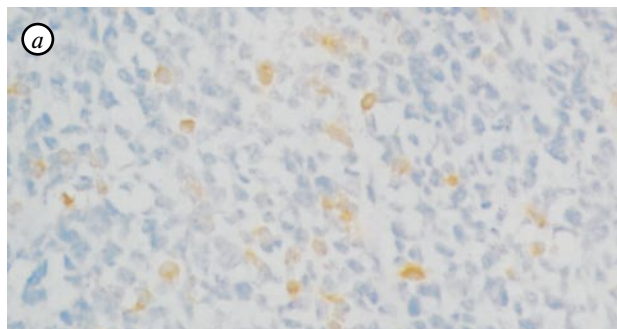


Рис. 2. Экспрессия CD3-антигена (а) и ИПО-38 (б) опухолевыми клетками при лимфоме из клеток мантийной зоны (х 200)

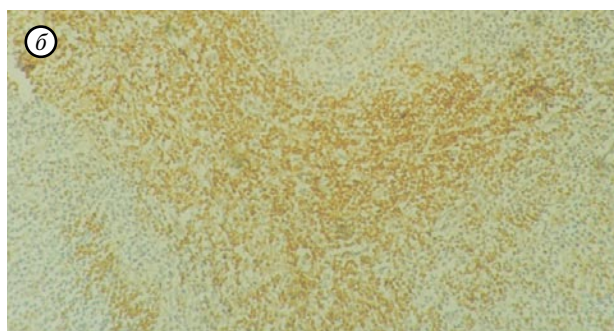
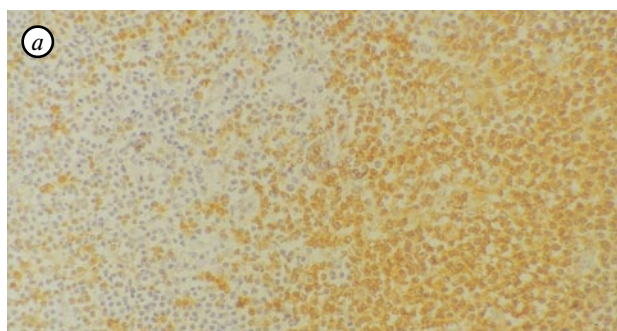


Рис. 3. Экспрессия Vcl-2 опухолевыми клетками при фолликулярной лимфоме (а) и реактивными клетками при фолликулярной гиперплазии лимфатического узла (б) (х 100)

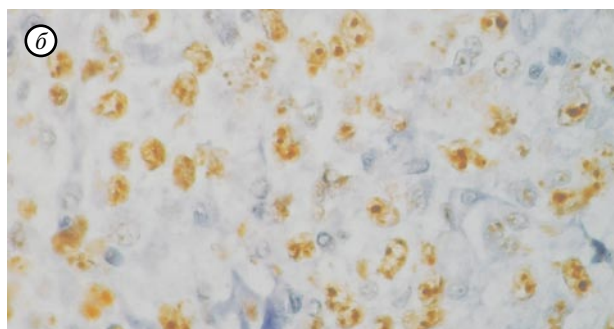
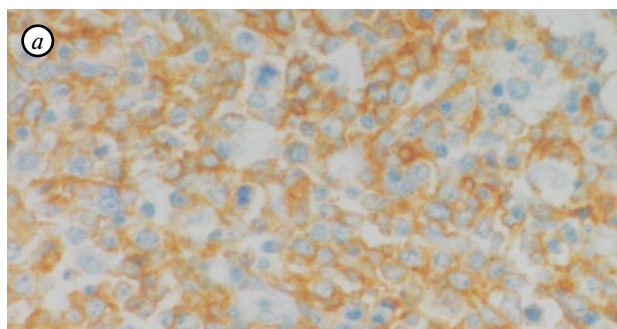


Рис. 4. Экспрессия CD20-антигена (х 200) (а) и ИПО-38 (х 400) (б) опухолевыми клетками при ДВКЛ

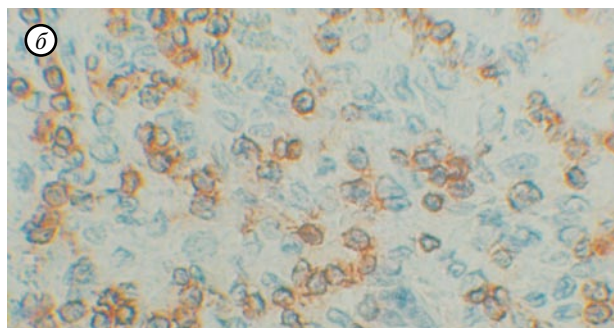
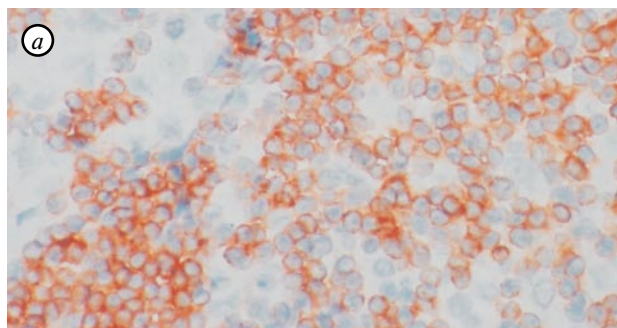


Рис. 5. Экспрессия CD3- (а) и CD20-антигена (б) опухолевыми клетками при Т-клеточной лимфоме, более никак не охарактеризованной (х 200) (рис. 1–5 — к статье О.В. Юрченко и соавт., с. 23)