

Д.Ф. Глузман, д.м.н., профессор, Л.М. Склярченко, д.м.н., В.А. Надгорная, к.б.н., С.В. Коваль, к.б.н., Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев

Хронический лимфолейкоз: современные представления об этиологии, патогенезе, классификации и диагностике заболевания

Эпидемиология

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является наиболее частой формой лейкозов (около 30%), встречающихся у жителей стран Европы и Северной Америки. Заболеваемость ХЛЛ в США, по данным Национального института рака, составляет 3,5 случая на 100 тыс. населения (5,0 у мужчин и 2,5 у женщин). В Украине в 2008 г. ХЛЛ был впервые выявлен у 1262 больных, а общая заболеваемость составила 3,28 случая на 100 тыс. взрослого населения. ХЛЛ диагностируется преимущественно у лиц зрелого и пожилого возраста. Средний возраст мужчин в момент выявления заболевания составляет 70 лет, женщин – 74 года. ХЛЛ редко обнаруживается у людей моложе 50 лет и практически не диагностируется в юношеском и детском возрасте. Установлена семейная предрасположенность к развитию заболевания. Частота ХЛЛ и других лимфоидных опухолей у ближайших родственников больных в 3 раза выше, чем у населения в целом. Не существует прямых доказательств связи ХЛЛ, как и других лимфопролиферативных заболеваний, с действием неблагоприятных факторов окружающей среды (за исключением применяющихся в сельском хозяйстве пестицидов и гербицидов). Имеются немногочисленные публикации, указывающие на повышенный риск возникновения ХЛЛ у лиц, работающих с органическими растворителями, занятых в производстве нефтепродуктов и резиновых изделий. Ранее отрицалась роль ионизирующей радиации в развитии ХЛЛ, но в последние годы (особенно после аварии на ЧАЭС) изучению этого вопроса стало уделяться повышенное внимание.

В ходе исследований, авторы которых пытались установить связь между аутоиммунными заболеваниями, перенесенными инфекционными заболеваниями и ХЛЛ, не было получено убедительных результатов.

Проведение дескриптивных и аналитических эпидемиологических исследований при ХЛЛ, который в качестве самостоятельной нозологической формы распознается уже более 100 лет, затруднено в связи с рядом обстоятельств. Лишь с середины 1970-х гг. за рубежом и с 1989 г. в Украине, когда была введена в действие Международная классификация болезней, травм и причин смерти VIII пересмотра (МКБ-8), исследователи получили возможность изучать отдельно хронические и острые формы лимфоидных лейкозов. Свидетельства о смерти не позволяли получить истинные данные о частоте ХЛЛ, так как в них в качестве непосредственной причины летального исхода нередко указывались сопровождающие течение ХЛЛ инфекционные осложнения (пневмонии) и опухоли. Госпитальная статистика также не дает полного представления о частоте ХЛЛ. Заболевание в ряде случаев диагностируется при выполнении общего анализа крови во время проведения амбулаторного обследования. Данные о таких больных поступают в Национальный канцер-регистр с большим опозданием. Использование существующих классификационных схем тоже не способствует выявлению истинной

частоты заболеваемости ХЛЛ. Даже в последних классификациях опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2001, 2008) ХЛЛ объединен с лимфомой из мелких клеток (ЛМЛ) и рассматривается в качестве единой нозологической формы – ХЛЛ/ЛМЛ. Основанием для этого послужила идентичность цитоморфологических признаков и гистопатологических проявлений, иммунофенотипа и результатов молекулярно-генетического анализа. ХЛЛ/ЛМЛ представлены морфологически малыми округлыми В-лимфоцитами с примесью пролимфоцитов с характерными псевдофолликулярными центрами пролиферации (псевдофолликулами) в гистологических срезах тканей. Диагностические критерии ХЛЛ включают инфильтрацию костного мозга клональной популяцией В-клеток и лимфоцитоз с абсолютным количеством лимфоцитов в периферической крови $>10 \times 10^9/\text{л}$, сохраняющийся не менее 3 мес. Диагноз ЛМЛ ставится в случаях с характерными для ХЛЛ гистоморфологическими признаками и иммунофенотипом при отсутствии субстратных клеток в периферической крови и, по нашему мнению, когда в костном мозге не обнаруживаются очаговые или диффузные инфильтраты из лимфоидных клеток.

Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МВЛ)

В последние годы повышенное внимание исследователей сосредоточено на МВЛ – состоянии, которое может предшествовать развитию ХЛЛ. МВЛ определяется у пациентов в отсутствие гиперплазии лимфатических узлов и селезенки при наличии в крови и костном мозге иммунофенотипически определяемой моноклоновой популяции В-лимфоцитов, количество которых ниже порога, необходимого для установления диагноза ХЛЛ. При использовании проточной цитофлуориметрии МВЛ выявляется у 5% взрослых людей. МВЛ, при котором клетки имеют сходный с ХЛЛ иммунофенотип и хромосомные аномалии, на протяжении многих лет может существовать самостоятельно или прогрессировать в ХЛЛ или другие В-клеточные лимфопролиферативные заболевания. Существует тесная связь между возрастом и МВЛ (как и у больных ХЛЛ) и старением иммунной системы, которое может быть связано с некоторыми персистирующими инфекциями, такими как гепатит С, или с повышенной реакцией на аутоантигены. Нарушения иммунного ответа при старении, приводящие к появлению МВЛ, могут быть связаны с клональной экспансией циркулирующих в периферической крови Т-клеток с одновременной экспрессией на поверхности мембран CD4 и CD8 антигенов. До сих пор остается неясным, приводит ли к прогрессированию МВЛ в ХЛЛ с мутацией гена IGHV часто встречающаяся при обоих состояниях внутриклональная гетерогенность, ограниченная одной или двумя мутациями в каждой из последовательностей цепи нуклеотидов. МВЛ может быть также использован в качестве биомаркера при изучении риска развития заболеваний

в случае действия неблагоприятных факторов окружающей среды.

Гипотезы возникновения и эволюции ХЛЛ

Несмотря на длительную историю изучения и доступность патологических лимфоидных клеток для проведения многоплановых исследований, патологические механизмы возникновения и развития ХЛЛ все еще остаются невыясненными. Оказалось, что многие линии, которые, как считалось, были получены при культивировании лимфоцитов больных В-ХЛЛ, на самом деле оказались клеточными элементами мантийноклеточной лимфомы или В-лимфобластоидными линиями из содержавшихся в виде примеси нормальных лимфоцитов (рис. 1). Вплоть до последнего времени не существовали экспериментальные модели ХЛЛ. Возникающий у трансгенных мышей CD5+ В-клеточный лимфопролиферативный процесс может рассматриваться в качестве модели агрессивного ХЛЛ, а не наиболее частых форм заболевания с вялотекущим течением.

В настоящее время основное внимание при изучении патогенеза ХЛЛ уделяется В-клеточному рецептору, балансу между пролиферативной активностью лимфоидных клеток и апоптозом, аномалиям, выявляемым при цитогенетических исследованиях интерфазных ядер. Стимулирующие и ростовые сигналы, связанные с микроокружением клеток ХЛЛ, обеспечивают их способность к пролиферации и позволяют избежать апоптоза. Эти сигналы передаются через В-клеточный рецептор, рецепторы для цитокинов или хемокинов и другие лиганды, а также в результате непосредственного контакта с аксессуарными и стромальными клетками.

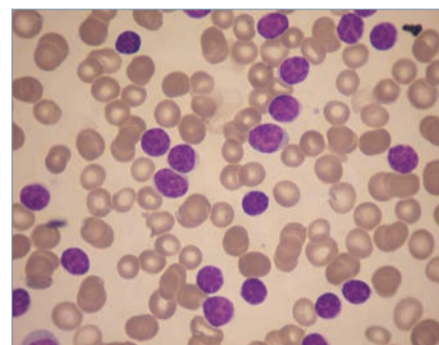
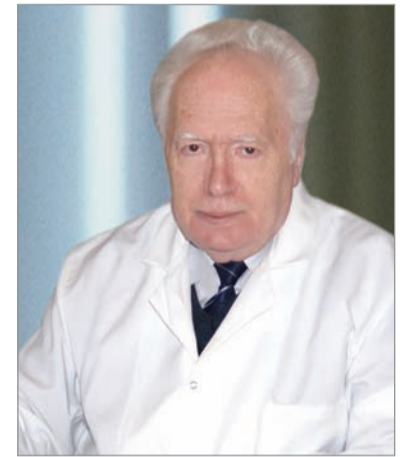


Рис. 1. Морфология лимфоидных клеток периферической крови при В-клеточном хроническом лимфолейкозе (В-ХЛЛ)

В-клеточный рецептор представляет собой мультимерный комплекс, образованный ансамблем гомодимеров иммуноглобулина поверхностной мембраны и нековалентно связанных гетеродимеров $Ig\alpha/Ig\beta$ (CD79A/CD79B). Низкая экспрессия В-клеточного рецептора является отличительным признаком лимфоцитов при ХЛЛ. Патогенетические механизмы, связанные со слабой экспрессией мембранного В-клеточного рецептора при ХЛЛ, остаются нераскрытыми. Генетические дефекты компонентов В-клеточного рецептора, за исключением сообщения о мутации в гене CD79B, не установлены. Транскрипция и внутриклеточный синтез компонентов В-клеточного



Д.Ф. Глузман

рецептора остаются нормальными. Предполагают, что может быть нарушена их сборка в единый ансамбль и транспортировка из эндоплазматического ретикула на поверхностную мембрану клетки из-за особенностей вторичной структуры и дефектов гликозилирования в μ -цепях и цепях CD79A (но не в CD79B). Низкий уровень экспрессии α -цепи молекулы адгезии CD22 на поверхностных мембранах клеток при ХЛЛ также может быть связан с дефектами структуры, возникающими в гене CD79A.

Большинство нормальных В-лимфоцитов, содержащих набор немутированных генов варибельной области иммуноглобулинов (V-гены), вырабатывают аутоантитела и антитела, способные связывать множество антигенов, включая углеводные остатки гликопротеинов, бактерий и вирусов, нуклеиновые кислоты и фосфолипиды, представляющие первую линию защиты против микроорганизмов. Возникающие в каких-либо из этих клеток генетические аномалии (начальные индуцирующие повреждения) способствуют образованию клона клеток, который может подвергнуться лейкоэмической трансформации; при этом чужеродные антигены и аутоантигены могут стать важными стимулами для развития ХЛЛ. В частности, В-клетки с немутированными полиреактивными В-клеточными рецепторами могут превращаться в клетки ХЛЛ при повторных воздействиях микроорганизмов и аутоантигенов. Подобный же механизм может лежать в основе возникновения ХЛЛ с мутациями генов тяжелых цепей иммуноглобулинов ($IgHV$), так как мутации V-генов могут происходить без помощи Т-клеток вне зародышевых центров и способствовать развитию аутореактивности. Экспансия В-лимфоцитов может приостанавливаться, если мутации V-генов приводят к изменениям структуры В-клеточного рецептора, сопровождающимся потерей способности к связыванию стимулирующего антигена.

Традиционно считалось, что лейкоэмические клетки, на поверхностных мембранах которых у большинства больных ХЛЛ экспрессируются продукты не подвергшихся мутациям генов иммуноглобулинов и определяются IgM/IgD и антиген CD5, возникают из В-клеток, не участвовавших ранее в иммунном ответе. В то же время результаты последних исследований указывают на происхождение

субстратных клеток при ХЛЛ из активированных, ранее взаимодействовавших с антигеном В-лимфоцитов.

Таким образом, можно полагать, что аутоантигены или суперантигены патогенных микроорганизмов могут играть важную роль в патогенезе заболевания. Одним из доказательств роли антигенной стимуляции в развитии ХЛЛ может служить сходство поверхностного иммунофенотипа лейкоэмических клеток и ранее взаимодействовавших с антигеном активированных В-клеток (увеличение экспрессии антигенов CD23, CD25, CD69, CD71 и CD27, уменьшение экспрессии антигена CD22, CD79b, FcR11b и IgD).

В 50-70% случаев ХЛЛ обнаруживаются соматические мутации вариабельных участков генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgHV). Представляется возможным, что предшественниками клеток в этом случае, как и при отсутствии мутаций, являются В-клетки маргинальной зоны. Альтернативно содержащие мутации клетки ХЛЛ могут возникать из В-клеток, подвергшихся Т-клеточно-зависимой стимуляции, которые проходят через зародышевый центр лимфоидных фолликулов. Наличие или отсутствие соматических мутаций ассоциируется с определенными генами IgHV. Специфические аллели гена IgHV1-69 и гена IgHV4-39 имеют немутированный профиль. У части больных ХЛЛ (20%) на поверхностных мембранах клеток определяются стереотипические В-клеточные рецепторы. При изучении распознаваемых эпитопов было установлено, что не содержащие мутаций клетки больных ХЛЛ в отличие от имеющих мутации способны вырабатывать полиреактивные и аутореактивные антитела.

Выявляемые при ХЛЛ начальные генетические повреждения, вероятно, возникают в незрелых В-клетках костного мозга. В последующем повторяющаяся антигенная стимуляция приводит к появлению дополнительных генетических аномалий и в результате — к неопластической трансформации и развитию лейкоза. В то же время начальные повреждения в геноме, приводящие к развитию ХЛЛ, могут происходить в незрелых В-клетках, циркулирующих в периферической крови, или в подобных В-клетках, находящихся в лимфатических узлах или селезенке при ЛМЛ.

При антигенной стимуляции, лежащей в основе клональной экспансии, через В-клеточный рецептор должен поступать эффективный сигнал в ядро клеток. Лейкемические клетки у разных подгрупп больных ХЛЛ могут отличаться в этом плане. Перекрестное связывание молекул В-клеточного рецептора с антителами к IgM в опытах *in vitro* имитирует связывание антигенов с В-клеточными рецепторами и обеспечивает передачу сигналов в клеточное ядро в 50% случаев ХЛЛ. Вероятно, этот феномен наблюдается в основном в клетках у больных ХЛЛ, не содержащих мутаций гена IgHV, но данное положение нуждается в подтверждении. Клетки больных ХЛЛ, не отвечающие на стимуляцию через В-клеточный рецептор, могут быть блокированы на стадии, когда даже нормальные В-лимфоциты могут быть нечувствительны к антигену. В качестве альтернативного может рассматриваться представление, что эти клетки могут быть анэргичными в связи с предшествующими антигенными воздействиями. Клетки ХЛЛ могут также становиться неспособными реагировать на антигены в связи с изменениями структуры их В-клеточных рецепторов, вызванными соматическими мутациями или неспособностью вступать в контакт с соответствующими антигенами *in vivo*. Другие возможные объяснения неспособности В-клеточного рецептора к передаче сигналов —

уменьшение количества молекул В-клеточного рецептора, невозможность его отсоединения от аксессуарных молекул, необходимых для эффективной передачи сигнала, и наличие мутаций в этих аксессуарных структурах. Важно отметить, что в этих случаях сохраняется способность реагировать на стимулы, передаваемые через IgD. Низкий уровень экспрессии В-клеточного рецептора на лейкоэмических клетках при ХЛЛ коррелирует с уменьшенной способностью к индукции активности тирозинкиназы, нарушениями внутриклеточной мобилизации ионов кальция и фосфорилированием тирозина (рис. 2.)

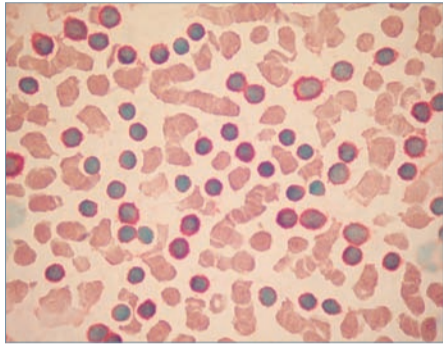


Рис. 2. Экспрессия маркерного антигена CD23 на клетках при В-ХЛЛ

Несомненная роль в развитии ХЛЛ, как и других лимфолифферативных заболеваний, принадлежит микроокружению. Сигналы передаются как непосредственно при контакте клеток, так и при действии растворимых факторов. Пролiferация клеток ХЛЛ может происходить как при связывании, так и без соединения с В-клеточным рецептором. Как показано в опытах *in vitro*, взаимодействие с клетками стромы, связывание антигена CD38 с его натуральным лигандом CD31 позволяет клеткам ХЛЛ избежать апоптоза. Предполагается, что подобные механизмы предотвращения апоптотической гибели лейкоэмических клеток действуют и *in vivo*. Экспансия клонов клеток ХЛЛ поддерживается такими цитокинами, как интерлейкин-4 и фактор роста эндотелия сосудов, хемокинами, подобными SDF-1.

Отличительным признаком ХЛЛ считалась аккумуляция зрелых В-клеток, избежавших программированной клеточной гибели, в которых блок дифференцировки произошел в фазе G0/G1 клеточного цикла. Эти клетки обладают низкой пролиферативной активностью, что нашло подтверждение в гипотезе, согласно которой в накоплении значительного количества В-клеток решающая роль принадлежит дефектам апоптоза. При ХЛЛ транслокации антиапоптотического гена BCL2 встречаются крайне редко (менее чем в 1% случаев). Роль BCL2 в развитии ХЛЛ не совсем ясна, так как в опытах *in vitro* не установлена корреляция между апоптозом и количеством экспрессируемого белка BCL2. Наряду с этим отмечается гиперэкспрессия других белков, относящихся к семейству BCL2 (BCL-XL, BAG-1 и BCL-XS).

Накопление лейкоэмических клеток, находящихся в ранних фазах (G0/G1) клеточного цикла, может быть также обусловлено дерегуляцией регуляторных генов клеточного цикла. При ХЛЛ у большинства больных в лейкоэмических клетках увеличивается содержание белка CDKN1B — негативного регулятора цикла. Белок играет ключевую роль в переходе клеток в последующие стадии клеточного цикла. Полагают, что гиперэкспрессия белка CDKN1B может быть обусловлена аккумуляцией большого количества В-клеток в ранних фазах клеточного цикла. Эти данные согласуются с гипотезой, что развитие ХЛЛ скорее обусловлено накоплением патологических клеток, чем их пролиферацией.

Перечисленные факторы участвуют в поддержании равновесия между анти- и проапоптотическими сигналами,

способствуют выживанию лейкоэмических клеток. Накопление клонов лейкоэмических клеток, избегающих апоптоза, происходит преимущественно в псевдофолликулах лимфатических узлов и в кластерах, обнаруживающихся в костном мозге, доказательством чего служит экспрессия в этих структурах маркера клеток, находящихся в различных стадиях клеточного цикла, — Ki-67.

В псевдофолликулах В-клетки находятся в тесном контакте с увеличенным количеством CD4-положительных Т-лимфоцитов, экспрессирующих лиганд CD40. Эти активированные Т-клетки рекрутируются опухолевыми клетками, конститутивно экспрессирующими привлекающие Т-клетки хемокины CLL17 и CLL22. При изучении клеточной кинетики удалось показать, что ХЛЛ не является статическим заболеванием, обусловленным накоплением долгоживущих лимфоцитов. Это, скорее, динамический процесс, в основе которого лежит селективное выживание отдельных клонов лейкоэмических клеток. Здесь же происходит активация лейкоэмических клеток ХЛЛ антигеном CD154, экспрессирующимся на мембранах Т-клеток, и антигеном CD31 эндотелиальных клеток, сочетающаяся с нарушениями регуляции экспрессии CD38 и, возможно, ZAP-70, что сопровождается стимуляцией клеточного деления и усилением резистентности к апоптозу. Из центров пролиферации клетки поступают в циркуляцию, где на них начинает снижаться уровень активационных маркеров. Клетки, на которых еще сохраняются активационные маркеры, под влиянием хемокинов возвращаются в ткани, где в центрах пролиферации с участием CD38 повторяется клеточный цикл.

Генетические аномалии

Гетерогенность клинических проявлений ХЛЛ обусловлена различиями в мутационном статусе вариабельных участков генов IgHV. Соматические мутации генов IgHV определяются в клетках 50-60% больных ХЛЛ и не обнаруживаются у 40-50% пациентов. У этих двух групп больных выявлены соответственно различия в экспрессии белка ZAP-70 и антигена CD38.

ZAP-70 — ассоциированный с поверхностными рецепторами для антигена Т-лимфоцитов и натуральных клеточных киллеров белок тирозинкиназа крайне редко обнаруживается на В-лимфоцитах в норме. В то же время он определяется в больших количествах у больных ХЛЛ без наличия мутаций. На поверхностных мембранах клеток в таких случаях экспрессируется также больше мРНК, чем у больных ХЛЛ с наличием в клетках мутаций гена IgHV. В-клетки ХЛЛ, экспрессирующие ZAP-70, в большей степени реагируют на перекрестное связывание с IgM увеличением фосфорилирования тирозина, чем не экспрессирующие этот белок клетки. Данный эффект может наблюдаться, когда после лигирования с В-клеточным рецептором и фосфорилирования тирозина ZAP-70 становится ассоциированным с поверхностным иммуноглобулином и CD79B. ZAP-70 медирует ингибирование событий, происходящих в терминальной стадии ответа на сигналы. При ХЛЛ более высокое количество ZAP-70, коэкспрессированного с другими активационными маркерами, определяется на клетках лимфатических узлов, чем на лимфоцитах, циркулирующих в периферической крови. Высокий уровень экспрессии ZAP-70 способствует также увеличению чувствительности к сигналам миграции хемокинов. Одновременное изучение профиля экспрессии генов и особенностей клинического течения заболевания свидетельствует о высокой степени корреляции экспрессии ZAP-70

с подтипом ХЛЛ, представленным клетками, не содержащими мутаций. На этом основании определение ZAP-70 было предложено использовать в качестве суррогатного прогностического маркера. Наличие клеток с высокой экспрессией ZAP-70, как правило, сочетается с агрессивным течением ХЛЛ. В то же время у больных, у которых в периферической крови и костном мозге определяются клоны лимфоидных клеток с мутациями генов IgHV и низкой экспрессией ZAP-70, течение заболевания более вялое.

С неблагоприятным прогнозом ассоциируется также экспрессия антигена CD38 (одноцепочечной трансмембранной молекулы II типа — АДФ-рибозилциклазы), преобладающая у больных, у которых не обнаруживаются мутации генов IgHV. CD38 не является линейным маркером В-клеток, но функционирует как регулятор активации и пролиферации, зависящий от клеточного микроокружения. Экспрессия CD38 на В-клетках при ХЛЛ способствует пролиферации и выживанию лейкоэмических клеток в результате взаимодействия CD38 и CD31 и между CD100 и плексином B1 (PLXNB1). Агрессивное течение заболевания может быть также обусловлено мутациями не только в генах иммуноглобулинов, но и в таких генах, как BCL6, MYC, PAX5 и RHOH. Эти соматические мутации могут быть связаны с нарушениями регуляции активационного индуцируемого В-клеточного фермента цитидиндезаминазы (АИКДА) в не содержащих мутаций лейкоэмических клетках.

В клетках больных ХЛЛ, содержащих мутированные и не имеющие мутаций гены IgHV, определяется также различная продукция многих других десятков генов. Так, у пациентов с агрессивным течением заболевания при отсутствии мутаций генов IgHV отмечается гиперэкспрессия генов, кодирующих липопротеинлипазу (LPL), BCL7A, дистрофин (DMD) и гравин (AKAP12). При стабильном течении процесса у больных с мутацией указанных генов в лейкоэмических клетках обнаруживается гиперэкспрессия продуктов таких генов, как WNT3, CTLA4 ADAM29, TCF7. Подобные отличия, как удалось показать, обусловлены различиями в экспрессии, которые, в свою очередь, обусловлены абберациями гена, кодирующего взаимодействующий с ядерным рецептором белок -1 (NRIP1), генов IgHV1-69 и IgHV3-21.

При ХЛЛ, помимо упомянутых мутаций генов вариабельных участков иммуноглобулинов, обнаруживаются также генетические аномалии, как трисомия хромосомы 12, делеция 13q, 11q, 6q, делеция короткого плеча хромосомы 17. Частота выявления хромосомных аббераций при ХЛЛ в разных исследованиях различается в значительной степени, что обусловлено как методическими особенностями, так и тем, что в ряде работ не учитывалась стадия болезни. Заметим, что в ряде ранних цитогенетических исследований не был в достаточной мере верифицирован диагноз ХЛЛ на основе иммунофенотипирования. Результаты наиболее крупных исследований ХЛЛ, проведенных до 1990-1991 гг. с использованием классических цитогенетических методов, были представлены на двух авторитетных международных рабочих совещаниях. Было установлено, что клональные хромосомные абберации выявляются примерно у 50% больных ХЛЛ с некоторыми колебаниями в зависимости от стадии развития процесса. В раннем периоде цитогенетические аномалии выявляются реже, а в поздних стадиях — почти у 70% пациентов. Почти у половины больных с клональными хромосомными абберациями обнаруживается одна аномалия,

Продолжение на стр. 40.

Д.Ф. Глузман, д.м.н., профессор, Л.М. Склярченко, д.м.н., В.А. Надгорная, к.б.н., С.В. Коваль, к.б.н., Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев

Хронический лимфолейкоз: современные представления об этиологии, патогенезе, классификации и диагностике заболевания

Продолжение. Начало на стр. 38.

а у остальных – по две и более. Прогноз у больных ХЛЛ с нормальным кариотипом лучше, чем у пациентов, у которых обнаруживаются те или иные цитогенетические аномалии. В прогностическом плане наличие одной aberrации более благоприятно, чем обнаружение комплекса нарушений кариотипа. Внедрение нового метода флюоресцентной гибридизации in situ (FISH), позволяющего исследовать интерфазные ядра, дало возможность уточнить частоту наиболее распространенных хромосомных aberrаций при ХЛЛ. Так, Dohng и соавт. в ходе обследования 325 больных ХЛЛ при изучении ядер клеток в интерфазе с помощью метода FISH обнаружили хромосомные aberrации в 82% случаев. Наиболее часто выявлялись делеция длинного плеча хромосомы 13 (55%), трисомия 12 (18%) и делеция 11q (16%); наиболее редко обнаруживались делеция 6q21 (9%) и 17p13 (7%). Располагающийся в регионе 17p13 опухолевый супрессорный ген P53, как известно, принимает участие в индукции апоптоза при повреждении генома клетки. Распространение перечисленных выше структурных нарушений хромосом варьирует в зависимости от наличия или отсутствия мутаций генов IgHV (табл. 1).

Частота наиболее распространенных aberrаций, выявляемых в разных стадиях заболевания (А, В, С), определяемых в соответствии с системой стадирования, предложенной Binet и соавт., представлена в таблице 2.

клетками, в том числе и В-лимфоцитами, регулируют функции многих генов, в том числе играющих роль в возникновении ХЛЛ. Делеции или нарушение регуляции указанных генов микроРНК, ассоциированные с мутациями в генах IgHV, определяются у многих больных ХЛЛ. miR-15 и miR-16 в норме взаимодействуют с BCL2, и их отсутствие в клетках при ХЛЛ может играть важную роль в предотвращении апоптоза.

Трисомия 12-й хромосомы коррелирует с атипичными морфологическими вариантами ХЛЛ с повышенным содержанием пролимфоцитов и aberrантным иммунофенотипом. Механизмы возникновения трисомии 12 хромосомы и ее роль в патогенезе ХЛЛ не изучены. Противоречивы сведения о ее связи с отсутствием мутаций генов IgHV и неблагоприятным прогнозом. Не все клетки лейкоэмического клона при ХЛЛ содержат указанную аномалию. По данным различных исследователей, с помощью метода FISH трисомия 12 хромосомы у отдельных больных выявляется в 25–72% опухолевых клеток. Эти данные могут свидетельствовать о том, что трисомия 12 хромосомы при ХЛЛ не является первичным событием, а возникает в процессе развития заболевания. Пока не известны гены на 12 хромосоме, увеличение числа копий которых способствует лейкоэмической трансформации клеток или прогрессированию заболевания. Их поиску может способствовать выявление случаев ХЛЛ с частичной трисомией 12 хромосомы,

к инактивации гена P53 и блокированию запрограммированной клеточной гибели.

Делеция 11q, как правило, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. ХЛЛ с делецией 11q характеризуется началом в более молодом возрасте, диагностируется в более поздней стадии и быстро прогрессирует. Наличие данной аномалии сочетается с выраженной гиперплазией периферических лимфатических узлов и лимфатических узлов средостения и брюшной полости. По имеющимся данным, 10-летняя выживаемость больных ХЛЛ при наличии делеции 11q составляла 20%, в то время как при отсутствии – 60%. Различия в выживаемости были наиболее выраженными у больных моложе 55 лет (68 мес при наличии делеции 11q и 209 мес без таковой). По мнению Dohng и соавт., делеция в районе 11q22.3-q23.1 характеризует особый клинический вариант ХЛЛ. Stilgenbauer и соавт. с помощью YAC-клонов провели картирование района 11q22.3-q23.1 и выявили минимальный район делеций 2МБ, содержащий гены NPAT, CUL5, PPP2R1B, DDX10, участвующие в регуляции клеточного цикла и апоптоза. Там же находятся претендующие на роль опухолевых супрессорных гены ATM (его мутации вызывают развитие атаксии-телеангиэктазии) и RDX (радиксин). Последний гомологичен известному опухолевому супрессорному гену нейрофиброматоза 2 типа (NF2). По мнению немецких исследователей, наличие соматических мутаций гена ATM в лейкоэмических клетках больных ХЛЛ может указывать на его важную роль в патогенезе заболевания. Эти данные нашли подтверждение и в работах других авторов. Наличие гена ATM и продукта его экспрессии со свойствами киназы сопровождается нарушением и утратой функций гена P53, кодирующего фактор транскрипции, активирующийся при разрыве нитей ДНК. Контролируя репарацию или элиминацию клеток с поврежденной ДНК, P53 поддерживает сохранность генома и препятствует клональной прогрессии. Дефекты в системе ATM/P53 могут служить независимыми маркерами формы заболевания, устойчивой к стандартной терапии.

Делеция 6q при ХЛЛ, характеризующаяся тем, что при ней структурные нарушения могут располагаться в разных областях (6q25–27, 6q21, 6q23), и сопровождающаяся повышением количества пролимфоцитов, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом в случае, когда она является вторичной и сочетается с другими хромосомными aberrациями.

Делеция 17p13 является одним из наиболее частых структурных нарушений хромосомы 17 при ХЛЛ. В районе 17p13.1 располагается опухолевый супрессорный ген P53, непосредственно участвующий в индукции апоптоза при повреждении генома клеток. Аномалии P53 при ХЛЛ ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, резистентностью к терапии, развитием синдрома Рихтера.

Выявляемые в лейкоэмических клетках больных ХЛЛ цитогенетические аномалии имеют прогностическое значение. Так, делеции 11q22–23, 17p и 6q ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, а изолированная делеция 13q14.3 связана с более благоприятным течением ХЛЛ.

Продолжение следует.



НОВОСТИ • МЕДИЦИНА

Предоперационная химиолучевая терапия остается стандартом лечения больных раком прямой кишки: новые доказательства

Преимущество проведения лучевой терапии больным раком прямой кишки (РПК) и повышения ее эффективности путем одновременного применения некоторых химиопрепаратов в радиомодифицирующей дозе ранее была показана в рандомизированных исследованиях. Однако число таких исследований относительно невелико, поскольку их проведение является сложным и длительным процессом. Поэтому каждая новая публикация по данной теме вызывает бурный интерес в научном мире и подвергается тщательному анализу.

В Journal of Clinical Oncology опубликованы результаты исследования NSABP R-03, выполненного под руководством профессора Roh, в которое были включены 267 больных РПК T3–4N1–3M0. Пациенты были рандомизированы для проведения пред- или послеоперационной химиолучевой терапии СИД 45 Гр на фоне химиотерапии 5-фторурацилом и кальция фолиноматом.

В группе больных, получавших химиолучевое лечение до операции, наблюдалось значительное увеличение 5-летней безрецидивной выживаемости – с 53,4 до 64,7%. Полученные результаты являются весьма многообещающими, особенно с учетом участия в исследовании пациентов с поздними стадиями РПК.

Проведение крупных рандомизированных исследований является сложным с технической и организационной точек зрения, а также требует значительных финансовых затрат. Например, в данное исследование изначально планировалось включить 900 пациентов. По объективным причинам оно было прекращено ранее в связи с достижением статистически достоверных результатов.

Напомним, что в странах Европы и США лечение РПК более поздних стадий, чем T1–2N0M0, без применения лучевой терапии не проводится, и пациенты с данной патологией, получающие только хирургическую терапию, не включаются в исследования по причине значительного худших непосредственных и отдаленных результатов такого лечения.

Результаты исследования имеют большую клиническую значимость и служат еще одним веским доказательством необходимости проведения комбинированного лечения больных РПК именно на дооперационном этапе.

Journal of Clinical Oncology, Vol 27, No 31 (November 1), 2009; p. 5124–5130

Количество копий ДНК папилломавируса как независимый фактор прогноза у больных раком шейки матки

Роль папилломавируса (HPV) в развитии рака шейки матки (РШМ) установлена и подтверждена серией крупных исследований. ДНК HPV обнаруживается у пациенток в 85–95% случаев. При этом было показано, что, несмотря на явный канцерогенный эффект, папилломавирус, тем не менее, является благоприятным прогностическим фактором для уже заболевших. У пациенток без HPV заболевание протекает более агрессивно и имеет худший прогноз.

Группой корейских ученых было проведено исследование, в котором изучалась прогностическая роль титра ДНК HPV, определяемого в мазке больных РШМ до начала лечения.

Всего в исследуемую группу было включено 169 женщин, получавших лучевую терапию на первом этапе. Было обнаружено, что у пациенток с низким титром ДНК вируса чаще определялись прогностически неблагоприятные низкодифференцированные железистые и железисто-плоскоклеточные формы рака. Кроме того, низкие титры вируса и более агрессивные формы опухоли чаще наблюдались у молодых пациенток. При высоком титре ДНК HPV, напротив, прогноз пациенток был лучше, а уровень безрецидивной выживаемости – выше.

Благоприятное влияние наличия вируса на прогноз пациенток является интересной находкой. Аналогичные результаты ранее были продемонстрированы для связанных с HPV опухолей головы и шеи.

Единственным исключением в данном исследовании было определение HPV типа 18 – его наличие являлось негативным фактором прогноза, безрецидивная выживаемость таких пациенток была значительно ниже по сравнению с остальной группой.

Накопление материала и новых знаний о HPV поможет онкологам лучше понять природу канцерогенного вируса и использовать эти знания в лечебных целях.

Kim et al. 27 (30): 5088 (2009)

По материалам www.netoncology.ru

Аберрации	Мутации генов IgHV (n=132), %	Отсутствие мутаций генов IgHV (n=168), %
Клональные aberrации	80	84
Делеция 13q*	65	48
Изолированная делеция 13q*	50	26
Трисомия 12	15	19
Делеция 11q*	4	27
Делеция 17p*	3	10
Делеция 17p и 11q*	7	35

* Различия статистически значимы.

Группы обследованных	Нормальный кариотип	Стадии заболевания по Binet (%):			
		Делеция 13q	Трисомия 12	Делеция 11q	Делеция 17p
Все больные ХЛЛ (%)	18	55	16	18	7
А*	53	72	51	25	23
В	30	20	34	50	41
С	17	8	15	25	36
Медиана выживаемости (мес)	120	132	120	84	30

* Из 18% больных ХЛЛ с нормальным кариотипом 53% находились в стадии А.

Наиболее частой aberrацией при ХЛЛ является делеция длинного плеча хромосомы 13, охватывающая районы 13q12 и 13q14. В районе 13q14.3 располагается опухолевый супрессорный ген ретинобластомы (Rb-1), кодирующий ядерный фосфопротеин, участвующий в регуляции клеточного цикла. Снижение экспрессии этого гена при ХЛЛ, однако, наблюдается крайне редко. Район делеции содержит не подвергающийся транскрипции ген и два гена микроРНК (miR-15 и miR-16). МикроРНК, вырабатываемые многими

связанных исключительно с длинным плечом. В этом «минимальном районе удвоения хромосомы 12» (12q13–q22) располагается ряд генов (инсулиноподобного фактора роста-1, фактора роста стволовых клеток, BCL-7), роль которых в развитии ХЛЛ еще предстоит выяснить. Особое внимание в этом плане привлекает ген MDM-2, кодирующий белок с молекулярной массой 90 кД, расположенный в области 12q13–14. Гиперэкспрессия MDM-2 гена, отмечающаяся у 28% больных, может приводить