

НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова,
Санкт-Петербург

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И БИОЛОГИЯ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

К.П. Хансон, Е.Н. Имянитов

Изучение молекулярной природы лимфом продвигается более успешно, чем аналогичные исследования эпителиальных опухолей. Достижения молекулярной генетики в изучении лимфом позволили в значительной мере улучшить качество диагностики данного заболевания.

Неходжкинские лимфомы (НЛ) представляют собой группу гистологически и биологически неоднородных злокачественных новообразований лимфоидной системы с неясной этиологией [16]. На долю НЛ приходится 5% регистрируемых в течение года опухолей у мужчин и 4% – у женщин, при этом НЛ является причиной около 5% случаев смерти от новообразований [12]. Риск заболевания повышается с возрастом и достигает пика к 80–90 годам. Число случаев НЛ значительно увеличилось в течение последних 40 лет, особенно в США, Европе и Австралии. Тем не менее, в Азии заболеваемость НЛ относительно низка. Увеличение встречаемости НЛ отчасти связано с общим старением населения. Определенную роль, по-видимому, вносят недавно появившаяся ВИЧ-инфекция, а также воздействие вредных факторов окружающей среды. Однако основные причины быстрого роста заболеваемости НЛ остаются неизвестными [13].

Благодаря все более полному пониманию процессов дифференцировки лимфоцитов, достигнуты большие успехи в изучении биологии НЛ. Это, естественно, способствует совершенствованию классификации НЛ и улучшению качества их лечения. Отметим, что различные типы лимфом имеют неодинаковое происхождение и значительно отличаются по своему клиническому поведению и прогнозу. В 1994 г. международная группа по изучению лимфом опубликовала усовершенствованную европейско-американскую классификацию лимфоидных опухолей (REAL classification) [13]. После опубликования данная классификация прошла серьезную апробацию. Результаты проверки оказались вполне приемлемыми и после официального одобрения ВОЗ были приняты на вооружение онкологами. Мы не будем приводить здесь эту обширную классификацию, так как её можно найти в соответствующих публикациях [13, 16]. Заметим, однако, что практические онкологи в особой степени выделяют те разновидности новообразований лимфоидной ткани, которые характеризуются наиболее высокой встречаемостью, в частности крупноклеточную В-лимфому, фолликулярную лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз и лимфогранулематоз. Также к широко известным лимфоидным опухолям следует отнести МАЛТ-лимфому и лимфому мантимальной зоны. Периферические Т-клеточные лимфомы включают несколько различных опухолей, отличающихся по их естественной истории от В-клеточных лимфом. Наиболее распространенной среди всех НЛ является крупноклеточная В-лимфома (33%), далее следует В-клеточная фолликулярная лимфома (22%), остальные типы опухолей встречаются с частотой менее 10% [2]. Для точной классификации лимфом и установления диагноза необходимо применять комплексный алгоритм, включающий морфологическое исследование, анализ экспрессии генов и определение фракции пролиферирующих клеток [14].

Стадирование НЛ также осуществляется согласно выработанной системе, которая была принята в 1971 г. [6]. Основной идеей данной классификации служит четкое дифференцирование локализованного (стадии I и II) и диссеминированного роста опухолей (стадии III и IV). Однако применяющиеся принципы классификации не учитывают некоторых существенных факторов, в частности, таких как вовлеченность костного мозга и ЦНС.

Прогностические факторы НЛ изучались в ходе специального международного проекта, в результате которого был выработан международный прогностический индекс [3]. Плохой прогноз ассоциирован с такими показателями, как воз-

раст пациента старше 60 лет, плохое общее состояние, диссеминация процесса, размер опухоли более 10 см, вовлечение костного мозга, повышенное содержание ЛД, определённые морфологические особенности опухоли и т.д. Несомненно, в будущем можно ожидать появления новых биологических прогностических факторов, основанных, прежде всего, на совершенствовании подходов к изучению «экспрессионных» портретов опухолей [22].

1. Эпидемиология неходжкинских лимфом

1.1. Описательная эпидемиология

Наиболее характерной особенностью эпидемиологии НЛ в западных странах и в России в последние годы является значительный рост заболеваемости, который пока не находит исчерпывающего объяснения [27]. Так, например, в Англии увеличение числа случаев НЛ с 1971 г. было самым высоким среди всех видов злокачественных новообразований, за исключением рака плевры и меланом у мужчин [25]. В США частота НЛ составляла 10,2 случаев на 100 000 населения в 1970 г. и возросла до 18,5 случаев к 1990 г.

Многие факторы, не относящиеся к этиологическим, такие как изменение классификации НЛ, повышение точности гистологической диагностики, более широкое применение иммуногистохимических методик, а также, возможно, изменение принципов регистрации заболеваемости, могли оказать определенное влияние на статистику, но они недостаточны для объяснения ситуации в целом [25].

Смертность от НЛ также увеличилась, особенно в группе пожилых пациентов, чего, однако, не отмечается среди детей и взрослых молодого возраста. Как показывают данные популяционных регистров, 5-летняя выживаемость стала значительно улучшаться с 1960 г. Недавно опубликованные сводки свидетельствуют о 55% 5-летней выживаемости в США в отношении НЛ, диагноз которых был поставлен в 1992 – 1998 гг. Этот же показатель в Европе составил 49%. Наиболее высокие показатели 5-летней выживаемости отмечаются в детском возрасте, они достигают в настоящее время 74 % в Европе и 72 % в США [16, 21].

Однако эти положительные тенденции перекрываются резким возрастанием числа случаев заболевания НЛ в регионах с высоким уровнем ВИЧ-инфицированности. Например, в Сан-Франциско уровень заболеваемости НЛ среди мужчин в возрасте от 20 до 55 лет вырос с 1982 г. по 1990 г. в 8 раз; он начал понижаться только в 1995 г. вскоре после внедрения активной антивирусной терапии [7]. Примечательно, это недавнее снижение коснулось только случаев НЛ, связанных с ВИЧ-инфекцией, в то время как спонтанная заболеваемость НЛ оставалась стабильной и даже возрасла.

Распространенность НЛ имеет достаточно четкие географические особенности. Так, среди детей наивысший уровень НЛ регистрируется в Египте, Кувейте и Португалии, а лимфома Беркитта наиболее широко представле-

на в Уганде и Нигерии. Существенно, что во всех географических регионах наблюдается преобладание заболевания у мужчин по сравнению с женщинами.

1.2. Этиологическая эпидемиология

Известны различные этиологические факторы, влияющие на заболеваемость НЛ, однако, их вклад весьма незначителен, за исключением случаев, связанных с ВИЧ-инфекцией. Тем не менее, принято считать, что иммунодефицитные состояния разной природы могут выступать в качестве безусловного фактора риска при НЛ. Известно, что НЛ является наиболее частым видом опухолей у лиц, страдающих атаксией-телеангиэктазией или синдромом Висконт–Олдриджа, а также у детей с X-ассоциированным лимфопролиферативным синдромом [27]. Вирус Эпштейна–Барр (EBV) может выступать в качестве важного фактора риска, наряду с другими этиологическими причинами НЛ, особенно в случае лимфомы Беркитта. Кроме того, дефекты реакций иммунитета, такие как дисбаланс выработки цитокинов, а также генетические нарушения реарранжировки иммуноглобулинов Т-клеточных рецепторов в ходе лимфопозеза, вносят свой вклад в развитие НЛ. Однако эти врожденные иммунодефицитные состояния встречаются редко и слабо объясняют наблюдающееся в мире постоянное возрастание заболеваемости НЛ.

Пациентов, подвергавшихся иммунодепрессивной терапии в связи с трансплантацией костного мозга или других органов, отличает увеличение риска развития НЛ в 30–50 раз. Подобный эффект связан как с разбалансировкой пролиферации лимфоцитов, так и с активацией латентной EBV-инфекции. У ВИЧ-инфицированных индивидуумов заболеваемость НЛ в 100 раз превышает таковую в общей популяции [5]. Наиболее часто у этих пациентов встречаются НЛ В-клеточной природы, преимущественно крупноклеточные лимфомы и лимфомы Беркитта.

Некоторые другие инфекции также могут служить факторами повышенного риска развития НЛ; это касается лимфоцитарного вируса типа I (HTLV-I), *Helicobacter pilory* и, возможно, вируса гепатита С. HTLV-I относится к группе ретровирусов и имеет эпидемическое распространение в южной Японии и странах Карибского бассейна. Инфицирование в детстве тесно коррелирует с развитием Т-клеточного лейкоза и лимфомы в более позднем возрасте [8]. Хроническое инфицирование *H. pilory* связано с 6-кратным увеличением риска возникновения так называемой MALT-лимфомы [28]. Получены также данные об ассоциации гепатита С с некоторыми В-клеточными лимфомами. Однако результаты эпидемиологических исследований неоднозначны, и работы, в которых отмечается положительная корреляция между гепатитом С и типом НЛ, чередуются с публикациями, где такой связи не обнаружено [27].

Избыточный риск развития НЛ отмечается также среди лиц, страдающих ревматоидным артритом и красной волчанкой.

Изучение историй заболеваемости среди близких родственников пациентов позволяет сделать заключение о 2–3-кратном возрастании риска при семейной агрегации случаев НЛ [17]. Данное явление может быть связано с наследуемыми особенностями иммунной системы, а также зависеть от повышенной генетической восприимчивости к действию канцерогенных факторов окружающей среды. В ряде работ показано, что существует взаимосвязь между уровнем риска развития НЛ и воздействием на организм пестицидов и гербицидов в процессе производственной деятельности [10]. В этом контексте вызывают интерес работы, направленные на изучение полиморфизма ферментов, отвечающих за активацию и инактивацию канцерогенов. В частности, цитохром CYP1A1 занимает ключевую позицию на путях активации полициклических углеводов; установлена взаимосвязь между генотипом данного фермента и предрасположенностью к НЛ у детей [15].

Особую группу лиц с повышенным риском развития НЛ составляют пациенты с лимфогранулематозом. Риск возрастает в зависимости от того, получали ли они химиотерапевтическое или радиотерапевтическое лечение, или применялись обе терапии. Предполагается, что причиной высокой заболеваемости НЛ при лимфоме Ходжкина являются серьезные нарушения работы иммунитета. Увеличение частоты НЛ отмечается также у женщин, получавших лечение по поводу рака яичников [24]. При изучении групп индивидуумов, подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения и электромагнитных полей, не установлено повышенного риска развития НЛ. Имеются данные, что развитию НЛ может способствовать избыточное ультрафиолетовое излучение.

На основании изложенного можно предположить, что повышенный риск развития НЛ связан с иммунодефицитом и хронической антигенной стимуляцией. Тем не менее, большинство случаев возникновения НЛ не представляется возможным объяснить воздействием тех или иных этиологических факторов.

2. Биология неходжкинских лимфом

2.1. Дифференцировка лимфоцитов в норме

Изучение биологии НЛ самым тесным образом связано с прогрессом в понимании механизмов нормальной дифференцировки лимфоцитов [26]. Известно, что лимфоциты дифференцируются из незрелых стволовых клеток в костном мозге. На ранних этапах этого процесса происходит реарранжировка генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов. На этой стадии антиген-независимой дифференцировки В-клетки большого размера (лимфобласты) активно пролиферируют до превращения их в зрелые эффекторные клетки костного мозга (В-лимфоциты). Дальнейшее созревание происходит преимущественно в лимфатических узлах и экстралимфатических фолликулах. Под влиянием антигенов в герминальном центре лимфатических узлов лимфоциты становятся крупными пролиферирующи-

ми клетками (иммунобластами или центробластами). На этой стадии дифференцировки характерно появление множественных точечных мутаций в переменных регионах иммуноглобулиновых генов, что обеспечивает их антигенную специфичность. Малые непролиферирующие лимфоциты (центроциты) формируют герминальный центр и образуют плазматические клетки, продуцирующие IgG. Некоторые центроциты мигрируют и образуют маргинальные зоны, окружающие активированные фолликулы; они остаются там в качестве В-клеток памяти.

Клетки, дифференцирующиеся по пути образования Т-лимфоцитов, образуют 3 типа антиген-специфических эффекторных Т-клеток: CD4 (хелперы и цитотоксические Т-клетки), CD8 (супрессоры и цитотоксические Т-клетки) и Т-клетки памяти. Дифференцировка и созревание зависят от генетических изменений, происходящих в клетке. Антигены поверхностных рецепторов, вовлеченные в дифференцировку, называются cluster-of-differentiation antigens и могут быть обнаружены с помощью специфических антител. Профили антигенов различны у Т- и В-лимфоцитов, причем, они изменяются на разных стадиях дифференцировки. Cluster-of-differentiation antigens выполняют несколько функций в созревании лимфоцитов, включая узнавание и адгезию с другими генами и молекулами. Т-клеточные cluster-of-differentiation antigens подразделяют на CD3, взаимодействующие с Т-рецепторами и участвующие в передаче сигналов, CD4, связывающиеся с молекулами МНС класса II, CD5, CD8, узнающие молекулы МНС класса I, и CD45. В-клеточные cluster-of-differentiation antigens включают CD19 и CD20, вовлеченные в сигнальную трансдукцию. Для лимфобластов характерна экспрессия концевой дезоксирибонуклеотидилтрансферазы и поверхностного антигена CD34, но они не обладают антигенами В- и Т-клеток. Зрелые плазматические клетки теряют В-клеточные антигены и приобретают антиген CD38.

Таким образом, в ходе созревания лимфоциты проходят сложный путь дифференцировки, обеспечивающий выполнение присущих им функций в иммунной системе организма. При возникновении злокачественных новообразований лимфоидной природы происходит нарушение данных процессов.

2.2. Молекулярная генетика неходжкинских лимфом

Природа молекулярных повреждений при НЛ во многом совпадает с таковой при других опухолевых процессах у человека и, главным образом, сводится к активации онкогенов и выключению функций генов опухолевой супрессии [11]. Однако, в отличие от эпителиальных опухолей, характеризующихся выраженной геномной нестабильностью, геном НЛ относительно стабилен [9]. Кроме того, при НЛ редко встречается микросателлитная нестабильность, вызываемая дефектами генов репарации ДНК.

Исторически, выявление хромосомных нарушений при метафазном анализе являлось основным методом идентификации и клонирования геномных изменений при НЛ. Хромосомные транслокации представляют собой главный механизм активации протоонкогенов. Транслокации широко представлены в большинстве НЛ. Все транслокации, которые клонированы к настоящему моменту, отличаются одной общей особенностью – присутствием онкогенов поблизости от одного из двух сайтов транслокации в хромосоме. При этом наблюдается тенденция к перемещению онкогена к регуляторным последовательностям хромосомы. Типичным следствием транслокации является нарушение экспрессии протоонкогена. Существует два исключения из этого правила, а именно t(2;5) при анапластической крупноклеточной лимфоме и t(11;18) при MALT-лимфоме, где происходит слияние генов и образование химерных белковых молекул [19, 20]

На рисунке, заимствованном из работы [11], суммированы данные о происхождении отдельных типов В- и Т-лимфом. Механизм развития лимфом зависит от стадии дифференцировки, на которой возникло молекулярно-генетическое повреждение, приведшее к злокачественной трансформации клеток.

3. Современные молекулярно-генетические технологии в изучении неходжкинских лимфом

Успешная реализация в конце прошлого столетия проекта «геном человека» позволила разработать методические приёмы одномоментного анализа многих тысяч генов. На этой основе в онкологии возникло новое научное направление, получившее название функциональная онкогеномика (ФОГ) [1]. Применение методического арсенала ФОГ открыло реальные перспективы познания генетических и эпигенетических нарушений, свойственных злокачественному росту. Кроме того, в практическом плане открылись новые перспективы молекулярно-генетической классификации опухолей, поиска эффективных противоопухолевых агентов и более надежного прогнозирования результатов лечения злокачественных новообразований.

В одной из первых работ, в которой использовались эти современные методические подходы для создания системы молекулярной классификации опухолей, объектом изучения была крупноклеточная В-лимфома [4]. С помощью специального кДНК чипа (lymphochip) было показано, что после химиотерапии выживаемость пациентов с высоким уровнем экспрессии генов, характерных

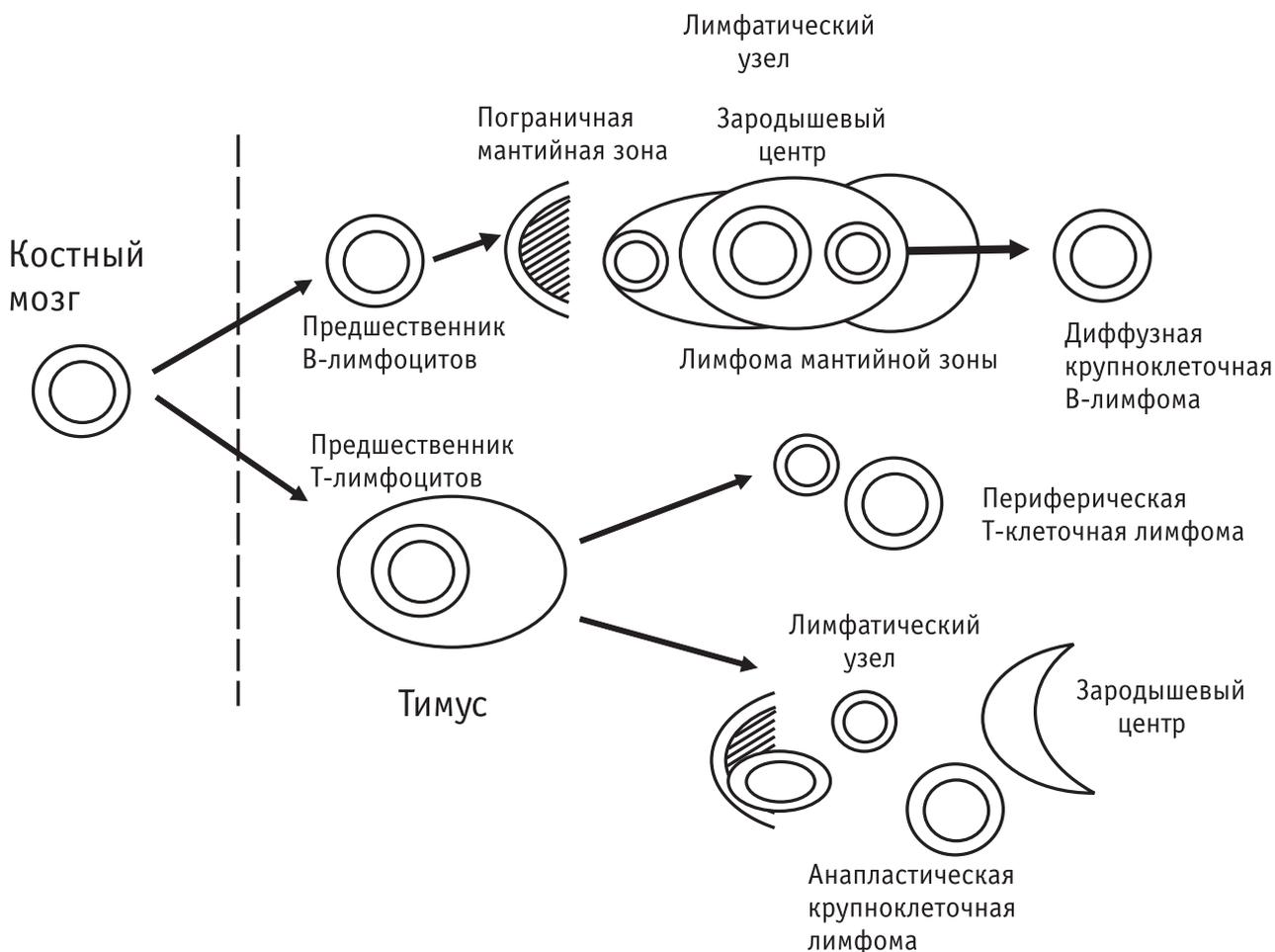


Рис. Клеточное происхождение неходжкинских лимфом [11].

для нормальных В-клеток герминального центра, значительно выше по сравнению с пациентами, в опухолях которых отмечен низкий уровень экспрессии этих генов. Два гена, специфически экспрессированных в В-клетках герминального центра, прогнозируют выживаемость вне зависимости от клинического прогностического индекса. Однако другой маркер В-клеток герминального центра, CD10, не обладал подобной прогностической значимостью [4, 22, 23]. Анализ межгенных взаимодействий позволил предложить прогностическую модель, основанную на экспрессии 13 генов; только три из этих генов были упомянуты в ранних публикациях [4, 23]. Другая модель построена на основании «микрочипового» исследования 160 пациентов и включает в себя 17 генов [22]. Интересно, что наборы генов, на основе которых построены прогностические модели в упомянутых работах, не перекрываются между собой. Для воссоздания молекулярного портрета опухоли используются также и дру-

гие современные методики, в частности, количественная полимеразная цепная реакция [18]. В целом следует отметить, что ни одна из предложенных молекулярных моделей пока ещё не прошла апробацию на независимых группах пациентов.

Изучение молекулярной природы лимфом продвигается более успешно, чем аналогичные исследования эпителиальных опухолей. По-видимому, геном лимфом обладает меньшей комплексностью по сравнению с огромной гетерогенностью хромосомных повреждений в карциномах. Достижения молекулярной генетики в изучении лимфом позволили в значительной мере улучшить качество диагностики данного заболевания. Относительная устойчивость экспрессионного портрета лимфом объясняет высокую эффективность специфической терапии (препарат «мабтера») и позволяет надеяться на появление новых лечебных средств этого класса.

Литература

1. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Функциональная онкогеномика – новое направление в молекулярной онкологии // Молекул. медицина. – 2004. – №1. – С.3-9.
2. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project // Blood. – 1997. – Vol. 89. – P. 3909-3918.
3. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project // New Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 987-994.
4. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE. et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling // Nature. – 2000. – Vol. 403. – P. 503-511.
5. Beral V, Peterman T, Berkelman R, Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma // Lancet. – 1991. – Vol. 338. – P. 884-885.
6. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K. et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification // Cancer Res. – 1971. – Vol.31. – P.1860-1861.
7. Clarke CA, Glaser S.L. Changing incidence of non-Hodgkin lymphomas in the United States // Cancer. – 2002. – Vol.94. – P. 2015-2023.
8. Clegborn FR, Manns A, Falk R. et al. Effect of human T-lymphotropic virus type I infection on non-Hodgkin's lymphoma incidence // J. Natl. Cancer Inst. – 1995. – Vol. 87. – P. 1009-1014.
9. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. (eds.). Cancer: Principles and Practice of Oncology (6th ed.) – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
10. Dich J, Zahm SH, Hanberg A, Adami H.O. Pesticides and cancer // Cancer Causes Control. – 1997. – Vol. 8. – P. 420-443.
11. Evans LS, Hancock B.W. Non-Hodgkin lymphoma // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 139-146.
12. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000 // CA Cancer J. Clin. – 2000. – Vol. 50. – P. 7-33.
13. 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. – Vol. 84. – P. 1361-1392.
14. Harris NL, Stein H, Coupland SE. et al. New approaches to lymphoma diagnosis // Hematology. – 2001. – Vol. 1. – P. 194-220.
15. Infante-Rivard C, Labuda D, Krajcinovic M, Sinnett D. Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms // Epidemiology. – 1999. – Vol. 10. – P. 481-487.
16. Jaffe ES, Harris NL, Stein H. et al. (eds.). Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. – Lyon: IARC Press, 2001.
17. Linet MS, Pottern LM. Familial aggregation of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin's lymphoma // Cancer Res. – 1992. – Vol.52. – P. 5468s-5473s.
18. Lossos IS, Czerwinski DK, Alizadeh AA. et al. Prediction of survival in diffuse large-B-cell lymphoma based on the expression of six genes // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1828-1837.
19. Mitelman F, Mertens F, Jobansson B. A breakpoint map of recurrent chromosomal rearrangements in human neoplasia // Nat. Genet. – 1997. – Vol. 15. – P. 417-474.
20. Morris S.W., Kirstein M.N., Valentine M.B. et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma // Science. – 1994. – Vol. 263. – P. 1281-1284.

21. *Pastore G, Magnani C, Verdecchia A. et al.* Survival of childhood lymphomas in Europe, 1978–1992: a report from the EURO CARE study // *Europ. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 37. – P. 703-710.
22. *Rosenwald A, Wright G, Chan W.C. et al.* The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma // *New. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 1937-1947.
23. *Shipp MA, Ross KN, Tamayo P. et al.* Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning // *Nat. Med.* – 2002. – Vol. 8. – P. 68-74.
24. *Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson G.V. et al.* Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 498-509.
25. *Swerdlow A, dos Santos S, Doll R.* Cancer Incidence and Mortality in England and Wales: trends and risk factors. – Oxford University Press, 2001.
26. *Swerdlow AJ.* Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma // *Europ. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2003. – Vol. 30. – P. S3-S12.
27. *Vose JM, Chiu B.C., Cheson B.D. et al.* Update on epidemiology and therapeutics for non-Hodgkin's lymphoma // *Hematology.* – 2002. – Vol. 2. – P. 241-262.
28. *Wotherspoon A.C.* Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma // *Brit. Med. Bull.* – 1998. – Vol. 54. – P. 79-85.

Поступила в редакцию 17.08.2004 г.