

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

Успехи клинической онкологии привели к драматическим изменениям в течении лимфомы Ходжкина. Ещё в середине XX века данное заболевание считалось фатальным, однако развитие различных направлений терапии опухолей привело к тому, что в развитых странах мира показатели излеченности болезни Ходжкина в настоящее время превышают 80-90%.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И БИОЛОГИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Е.Н. Имянитов

Введение

Название упомянутого в заголовке заболевания связано с трудом британского врача Томаса Ходжкина (Thomas Hodgkin, 1778-1866), опубликованного в 1832 году в журнале *Medical Chirurgical Transactions* под названием "On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen". В данной работе он описал результаты вскрытия 7 пациентов, страдающих генерализованной лимфаденопатией и спленомегалией. К тому времени уже было известно, что увеличение лимфатических узлов может быть связано с онкологическим заболеванием или туберкулезом. Новизна работы Томаса Ходжкина заключалась в том, что он предположил возможность самостоятельного, первичного поражения лимфоузлов, не связанного с реакцией на уже имеющийся в организме патологический процесс. Интересно, что 4 из 7 случаев, отраженных в исторической статье Т. Ходжкина, сохранились в течение длительного времени и оказались пригодными для верификации диагноза. Анализ 2 из 4 препаратов подтвердил диагноз болезни Ходжкина, 1 случай оказался лимфомой другого происхождения, и 1 препарат соответствовал картине воспалительного заболевания [10].

Само название «болезнь Ходжкина» впервые появилось в 1865 году в работе Самуэля Вилкса (Samuel Wilks) "Cases of enlargement of lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease) with remarks". В 1898 году австрийский патолог Карл Штейнберг (Carl Steinberg, 1872-1935) впервые описал центральный морфологический компонент данного заболевания – характерные крупные клетки, составляющие всего 0,1-3% опухолевой ткани. В 1902 году Дороти Рид (Dorothy Reed, 1874-1964) представила детальное описание клеток болезни Ходжкина. Существенно, эта исследовательница продемонстрировала убедительные доказательства отличий данного заболевания от туберкулеза, что опровергло бытующие в начале XX века представления об этиологической взаимосвязанности упомянутых патологий [10]. В настоящее время термин «клетка Ходжкина» применяется для описания моноядерных клеток, а название «клетка Рид-Штернберга» - для обозначения многоядерных элементов; наиболее общепринятым является оборот, отражающий вклад всех перечисленных ученых, а именно «клетка Ходжкина и Рид-Штернберга» [8].

Природа клеток Ходжкина и Рид-Штернберга длительное время оставалась неизвестной. Иммунофенотипирование не принесло каких-либо внятных результатов, т.к. данные клетки демонстрировали особый, уникальный паттерн тканеспецифических антигенов. Молекулярно-биологические исследования клеток Ходжкина и Рид-Штернберга длительное время сталкивались с техническими затруднениями – как уже говорилось выше, они составляют лишь незначительную часть опухолевой массы, что является критическим препятствием для большинства методов ДНК- и РНК-анализа. Действительно, инфильтрация при лимфоме Ходжкина имеет характеристики воспалительного процесса и представлена преимущественно лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами, плазматическими клетками, стромальными клетками и фибробластами [13]. Развитие метода полимеразной цепной реакции, совершенствование способов микродиссекции, а также получение культур клеток Ходжкина и Рид-Штернберга позволили получить убедительные доказательства в отношении происхождения последних; оказалось, что данные клетки являются клональными и характеризуются перестройками иммуноглобулинов, безусловно указывающими на их В-клеточную принадлежность [7, 8]. Фактически, работы по клональности представили окончательные доказательства опухолевой природы болезни Ходжкина; до середины 90-х гг. XX века данная патология, называемая также лимфогранулематозом, рассматривалась многими специалистами как необычная форма воспалительного процесса. Примечательно, что клональ-

ность была продемонстрирована не только в отношении болезни Ходжкина как таковой, но и для редких случаев композитных лимфом, т.е. сочетаний ходжкинских и неходжкинских лимфом. Более того, доказательство В-клеточного происхождения клеток Ходжкина и Рид-Штернберга привело к замещению названия «болезнь Ходжкина» термином «лимфома Ходжкина». Следует оговориться, что в единичных случаях клетки Ходжкина и Рид-Штернберга имеют не В-клеточную, а Т-клеточную принадлежность [1, 18].

В настоящее время принято выделять классическую форму лимфомы Ходжкина, составляющую большинство всех случаев заболевания (95%), а также нодулярную форму с лимфоидным преобладанием, на долю которой приходится примерно 5% соответствующих диагнозов. В свою очередь, классическая лимфома Ходжкина подразделяется на такие разновидности, как нодулярный склероз, смешанно-клеточный тип, вариант, богатый лимфоцитами, и вариант с лимфоидным истощением [5].

Эпидемиология лимфомы Ходжкина

Лимфома Ходжкина является относительно редкой патологией: показатели заболеваемости не превышают 2-4 случая на 100000 человек в год; в структуре общей онкологической заболеваемости на долю болезни Ходжкина приходится примерно 0,5%. Лимфомы Ходжкина составляют примерно 30% от общего числа лимфом. Тем не менее, в возрастной категории 15-24 лет на лимфогранулематоз приходится каждый шестой онкологический диагноз. В заболеваемости болезнью Ходжкина наблюдаются 2 возрастных пика: первый приходится на возраст 15-35 лет, а второй наблюдается после 50-60 лет. У женщин подобная патология наблюдается примерно в 2 раза реже, чем у мужчин. Географические различия в отношении эпидемиологии лимфомы Ходжкина выражены в умеренной степени. Максимальная частота лимфомы Ходжкина зарегистрирована в Сан-Франциско, штате Коннектикут, а также в некоторых регионах Италии. В развивающихся странах несколько чаще наблюдаются случаи заболевания у детей в возрасте 5-9 лет [5, 11, 17, 19].

Главным идентифицированным фактором риска лимфомы Ходжкина является инфицирование вирусом Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus, EBV). Болезнь Ходжкина регистрируется чаще у людей, перенесших инфекционный мононуклеоз. Существенно, что EBV играет активную роль в патогенезе заболевания: его гены экспрессируются в клетках Ходжкина и Рид-Штернберга, причём как минимум 2 вирусных белка принимают непосредственное участие в механизмах злокачественной трансформации (см. ниже). Тем не менее, примерно 60% случаев лимфомы Ходжкина возникают без видимого участия вируса Эпштейна-Барр [4, 6, 17].

Заболеваемость лимфомой Ходжкина несколько повышена среди лиц, страдающих тяжёлыми иммунодефицитами, в частности синдромом приобретённого иммунодефицита (СПИД), врождённой недостаточностью иммунной системы, иммунными нарушениями, связанными

с пересадкой органов и т.д. Следует заметить, что степень данного повышения значительно ниже, чем для неходжкинских лимфом [17].

Значительные усилия были предприняты для поиска производственных факторов, ассоциированных с риском лимфомы Ходжкина. Работа на разнообразных химических производствах не сопряжена с увеличением частоты данного заболевания. Отсутствуют достоверные сведения, демонстрирующие роль ионизирующей радиации в этиологии лимфогранулематоза. Не подтвердились отдельные наблюдения, свидетельствующие о взаимосвязи болезни Ходжкина с предшествующей тонзилэктомией [17].

Наследственная предрасположенность играет незначительную роль в общей структуре заболеваемости лимфомой Ходжкина. Тем не менее, отдельные случаи выраженной семейной агрегации данной патологии неоднократно отмечались в литературе. Наиболее убедительные доказательства причастности индивидуального генетического фона к формированию риска лимфомы Ходжкина представлены близнецовыми исследованиями: установлено, что конкордантность по данной патологии достоверно повышена у однояйцовых, но не у разнояйцовых близнецов [17].

Угнетение апоптоза в клетках Ходжкина и Рид-Штернберга

Клетки Ходжкина и Рид-Штернберга являются по своему происхождению клетками В-клеточного ряда. Однако, в отличие от нормальных В-клеток, большинство клеток Ходжкина и Рид-Штернберга не имеют функционального В-рецептора. Утрата В-клеточного рецептора связана либо с инактивирующими мутациями в соответствующем гене, либо с нарушениями на экспрессионном уровне. В норме В-клетки, не способные выполнять свои функции вследствие утраты антиген-распознающего рецептора, устраняются посредством запуска программы клеточной гибели – апоптоза. Клетки Ходжкина и Рид-Штернберга характеризуются множественными нарушениями процессов апоптоза, что позволяет им поддерживать своё существование невзирая на функциональную неполноценность [3].

Вирус Эпштейна-Барр, детектируемый примерно в 40% случаев лимфомы Ходжкина, играет непосредственную роль в ускользании клеток Ходжкина и Рид-Штернберга от систем программируемой клеточной гибели. В частности, белок LMP2a обладает способностью имитировать внутриклеточные сигналы В-клеточного рецептора, маскируя тем самым утрату последнего. Другой вирусный белок, называемый LMP1, модулирует активность многих сигнальных каскадов, в частности транскрипционного комплекса NFκB. Интересно, что существует высокая степень корреляции между инфицированностью вирусом Эпштейна-Барр и присутствием инактивирующей мутации в В-клеточном рецепторе: практически все случаи с мутацией отличаются EBV-позитивностью, тогда как более двух третей лимфом с ин-

тактным В-рецептором не обнаруживают присутствия вируса Эпштейна-Барр [1, 4, 12].

Ряд экспериментальных работ указывает на неполноценность Fas-опосредованных (рецепторных) механизмов апоптоза в клетках Ходжкина и Рид-Штернберга. В редких случаях подобный дефицит может быть объяснён мутациями в гене Fas (CD95). Более существенным антиапоптотическим событием при лимфоме Ходжкина считается гиперэкспрессия гена c-FLIP (FLICE-inhibitory protein), обладающего способностью препятствовать формированию белкового комплекса DISC (death-inducing signaling complex) при активации рецепторов CD95. Другим антиапоптотическим белком, активация которого характерна для лимфомы Ходжкина, является XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis). XIAP связывается с каспазами-3, -7 и -9, блокируя тем самым их протеолитическую активность [1].

Другие молекулярные нарушения в клетках Ходжкина и Рид-Штернберга

Существенной особенностью клеток Ходжкина и Рид-Штернберга является утрата транскрипционной программы, характерной для В-клеточного ряда. Подобные данные были получены в ходе исследований, направленных на анализ экспрессионного профиля лимфомы Ходжкина при помощи кДНК-микрочипов. Механизмы утраты экспрессионной программы остаются неизвестными; определённая роль в этом феномене отводится активации сигнальных каскадов Notch1 [1, 15].

Наиболее заметным молекулярным событием при лимфоме Ходжкина является активация транскрипционного комплекса NFκB. Транскрипционные факторы семейства NFκB представляют собой гомо- и гетеродимеры, формирующиеся из 5 белков: c-rel, p50, p52, RelB и p65/RelA. В значительной части лимфом Ходжкина наблюдается амплификация (увеличение копияности) гена c-rel. Другим механизмом стимуляции NFκB является возникновение инактивирующих мутационных событий в генах, кодирующих ингибиторы данного комплекса – IκB-альфа и IκB-эпсилон. Как упоминалось выше, определённую роль в активации NFκB могут играть гены вируса Эпштейна-Барр. Избыточная активность комплекса NFκB отражается на таких свойствах клеток Ходжкина и Рид-Штернберга, как гиперпролиферация и резистентность к апоптозу [1, 13].

Другой характерной чертой лимфомы Ходжкина является активация целого ряда рецепторных тирозинкиназ. В частности, в клетках Ходжкина и Рид-Штернберга наблюдается повышение экспрессии генов PDGFRA, DDR2,

ERBB1, RON, TRKA, TRKB, MET и т.д. Интересно, что в значительном числе случаев отмечается гиперэкспрессия не только самих рецепторов, но и их лигандов, причём продукция факторов роста осуществляется сопутствующими клетками опухолевого инфильтрата. Таким образом, в патогенезе лимфомы Ходжкина могут принимать участие механизмы не только аутокринной, но и паракринной регуляции тканевого гомеостаза. Патологическая активация рецепторных киназ имеет многочисленные последствия, главным из которых является гиперпролиферация опухолевых клеток [1, 9, 16].

Заключение

Успехи клинической онкологии привели к драматическим изменениям в течении лимфомы Ходжкина. Ещё в середине XX века данное заболевание считалось фатальным, однако развитие различных направлений терапии опухолей привело к тому, что в развитых странах мира показатели излеченности болезни Ходжкина в настоящее время превышают 80-90%. Таким образом, лимфома Ходжкина стала расцениваться как одно из наиболее «благополучных» онкологических заболеваний. Подобные успехи заставляют ставить перед клиническими онкологами новые задачи: если раньше основным критерием качества лечения болезни Ходжкина считался процент полного излечения от заболевания, то сейчас всё большее внимание уделяется минимизации отдалённых побочных эффектов, прежде всего снижению риска ятрогенных онкологических заболеваний [2, 19].

Молекулярная биология сыграла критическую роль в понимании природы лимфомы Ходжкина. Следует признать, что достижения молекулярной биологии практически не отразились на клинических аспектах данной патологии. В частности, мониторинг злокачественного клона, осуществляемый при многих онкогематологических состояниях, при лимфоме Ходжкина использовать достаточно трудно, так как клетки Ходжкина и Рид-Штернберга составляют лишь небольшую часть опухолевого очага. Мотивация к разработке таргетной терапии болезни Ходжкина также несколько снижена, что связано с безусловной эффективностью традиционных схем лекарственного лечения. Тем не менее, остаётся надеяться, что развитие молекулярной генетики позволит решить главную проблему лечения лимфомы Ходжкина, а именно снизить риск возникновения химио- и радиоиндуцированных новообразований [14].

Работа выполнена при поддержке гранта Правительства Москвы (проект 15/06-Ген-М).

Литература

1. Brauner A., Schmitz R., Bechtel D., Renne C., Hansmann M.L., Kuppers R. Molecular biology of Hodgkin's and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's lymphoma // J. Cancer. – 2006. – Vol.118. – P.1853-1861.
2. Connors J.M. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma // J Clin Oncol. – 2005. – Vol.23. – P.6400-648.
3. Diehl V., Stein H., Hummel M., Zollinger R., Connors J.M. Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2003. – P.225-247
4. Hammerschmidt W., Sugden B. Epstein-Barr virus sustains Burkitt's lymphomas and Hodgkin's disease // Trends. Mol. Med. – 2004. – Vol.10. – P.331-336.