

Анализ выживаемости пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями при наличии или отсутствии миелодисплазии

Дьячкова Н.Ю., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б., Обгольц Ю.Н.

The analysis of survival of the patients with lymphoproliferative disorders at presence or lack of the myelodisplasia

D'yachkova N.Yu., Pospelova T.I., Kovynev I.B., Obgolts Yu.N.

*Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск
Городской гематологический центр, г. Новосибирск
МУЗ «Клиническая больница № 2», г. Новосибирск*

© Дьячкова Н.Ю., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б., Обгольц Ю.Н.

Введение

Одним из главных клинических критериев эффективности терапии неходжкинских лимфом, как и большинства гемобластозов, является уровень 3- и 5-летней выживаемости, который зависит от многих факторов. Данные о прогностической ценности иммуноморфологических и генетических показателей, отражающих степень нарушения ключевых звеньев апоптоза при гемобластозах, очень противоречивы. Вероятно, именно с этим обстоятельством связан поиск новых моделей прогноза без учета молекулярно-биологических критериев.

Основой опухолевой прогрессии новообразований являются многочисленные генетические события, происходящие в опухолевой клетке, вектор которых направлен на максимальное торможение апоптоза [7]. Последнее приводит к неуязвимости злокачественных пролифераций, к онкосупрессорным факторам иммунобиологического надзора и к низкой эффективности цитостатиков, результативность лечения которыми, как оказалось, также опосредована программой клеточной гибели [6]. Одним из механизмов ускользания для неопластических клеток является синтез растворимых форм рецепторов к проапоптотическим цитокинам.

Эти протеины конкурируют с нормальными рецепторами, инактивируя соответствующие интерлейкины. При этом нивелируется влияние на опухоль онкосупрессорных факторов цитокиновой природы, секретируемых иммунными клетками, микроокружением и немалигнизированными аналогами опухолевого клона. Однако нормальные ростки гемопоэза не могут избежать супрессивного влияния этих веществ, тем более выраженного при массивных опухолевых очагах в плацдарме кроветворения [3–5]. В результате наблюдается нарастание апоптоза и в нормальных гемопоэтических клетках костного мозга, торможение пролиферации и дифференцировки гемопоэтических предшественников [1, 2]. Морфологически в тканях наблюдаются признаки дисплазии, которые, в сущности, отражают процесс программированной клеточной гибели и апоптотическую готовность клеток ткани. Таким образом, наличие морфологических признаков повышенной готовности элементов костного мозга к апоптозу является своеобразным маркером нарушения спектра экспрессируемых белков опухолевой клеткой, что свидетельствует о нестабильности генетического аппарата опухолевых клонов, приобретаемой на этапах опухолевой прогрессии, появлении химиорезистентных клонов, что сказывается на

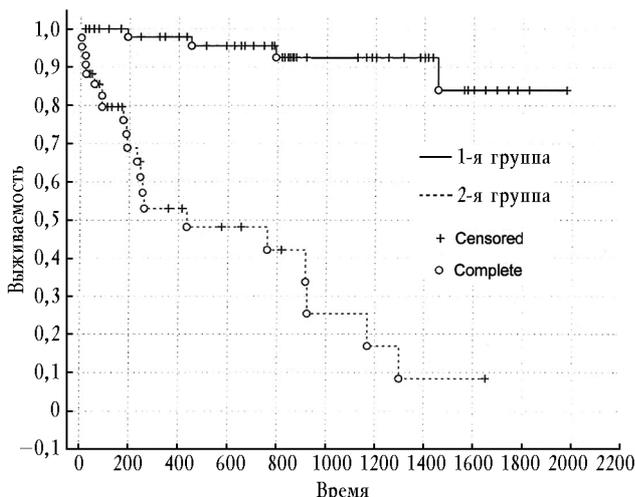
выживаемости этих пациентов.

Цель данного исследования — изучение влияния миелодисплазии на уровень 3-летней выживаемости пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

Материал и методы

В рамках поставленной цели были обследованы 103 пациента — 73 (70,9%) с неходжкинскими лимфомами и 30 (29,1%) с лимфогранулематозом. Анализируя выживаемость пациентов, было выделено две группы больных вне зависимости от варианта гемобластоза:

1-я группа — 36 (35,0%) больных без признаков миелодисплазии на этапе диагностики основного заболевания; 2-я группа — 67 (65,0%) пациентов с наличием диспластических изменений в костном мозге (рисунок).



Выживаемость больных гемобластозами за период наблюдения 2000—2005 гг. (1-я группа — 36 (35,0%) больных без признаков миелодисплазии на этапе диагностики основного заболевания, 2-я группа — 67 (65,0%) пациентов с наличием диспластических изменений в костном мозге); * — каждый период учитывался по последней точке наблюдения

Оценку дисплазии элементов костного мозга проводили в соответствии с критериями, предложенными J. Goasquen и соавт., принятыми в качестве стандарта в классификации ВОЗ. В эритроидном ряду в процентах определяли число клеток с мегалобластоидными признаками, многоядерные формы, наличие анизо- и пойки-

лоцитоза эритрокариоцитов, наличие цитоплазматических мостиков, элементов с признаками кариорексиса, наличием базофильной пунктации эритроцитов, телец Жолли. Дисплазия эритроидного ростка диагностировалась при наличии более 50% измененных форм. Оценивали не менее 25 клеток. Гранулоцитарный росток расценивался как дисплазированный при наличии более 50% клеток с признаками дисплазии: анизоцитозом гранулоцитов, гиперсегментацией ядер нейтрофилов, гипогрануляцией, наличием пельгероидных форм. Анализировали не менее 25 клеток. Дисплазия мегакариоцитарного ростка устанавливалась при наличии микроформ и (или) одноядерных форм мегакариоцитов более чем в 50% клеток. Оценивали морфологию не менее 6 клеток. Ростки гемопоэза со сниженной клеточностью рассматривались как недисплазированные.

Выживаемость пациентов в группах исследовалась с помощью метода анализа цензурированных данных с использованием функции вероятности выживания, называемой множительной оценкой, которая впервые была предложена Капланом и Мейером (1958) и модифицирована А. Петри (2003).

Результаты и обсуждение

Построенные кривые выживаемости по Каплану—Мейеру демонстрировали уровень критерия $\log\text{-rank}$, верифицирующего значимость расхождения графиков, равную $p = 0,00005$, что говорит об очень высоком достигнутом уровне значимости отличий.

Трехлетняя выживаемость у больных 1-й группы составила 83,0%, у больных с признаками миелодисплазии — 25,5%.

Патогенетические механизмы формирования вторичной миелодисплазии являются отражением процессов, протекающих в организме при опухолевой прогрессии. В работах ряда авторов также было показано, что корреляция исследованных молекулярно-биологических показателей характеризует общие патологические сдвиги в геноме опухолевой клетки, направленные на приобретение ею химиорезистентности

и способности выживать при нарастании агрессии внеклеточных онкосупрессорных факторов [8, 9]. Эти процессы отражают степень общей генетической нестабильности генома опухолевой клетки как основы ее злокачественного потенциала. Быстрота накопления в субстрате опухоли химиорезистентных клонов отражается на выживаемости больных.

Заключение

Наличие миелодисплазии в дебюте онкогематологического заболевания является универсальным цитоморфологическим критерием высокой вероятности неблагоприятного прогноза течения заболевания, химиорезистентности опухоли и, как следствие, низкой 3-летней выживаемости по сравнению с пациентами без диспластических изменений элементов костного мозга.

Литература

1. Ковынев И.Б. Антигенная характеристика мононуклеарных клеток периферической крови больных неходжкинской злокачественной лимфомой на различных этапах опухолевой прогрессии: Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1993. С. 186.
2. Лисуков И.А. Нарушение процессов пролиферации и дифференцировки стволовой кроветворной клетки при лейкозогенезе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1988. С. 210.
3. Meng X.W., Chandra J., Loegering D. et al. Central role of Fas-associated death domain protein in apoptosis induction by the mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor CI-1040 (PD184352) in acute lymphocytic leukemia cells *in vitro* // J. Biol. Chem. 2003. V. 278. Iss. 47. P. 47326—47339.
4. Comparison of apoptosis in Wild-type and Fas-resistant cells: chemotherapy-induced apoptosis is not dependent on Fas // Blood. 1997. V. 90. № 3. P. 935—943.
5. Liu Y.Q., Mu Z.Q., You S. et al. Fas/FasL signaling allows extracellular-signal regulated kinase to regulate cytochrome c release in oridonin-induced apoptotic U937 cells // Biol. Pharm. Bull. 2006. V. 29 (9). P. 1873—1879.
6. Johnstone R.W., Ruefli A.A., Lowe S.W. Apoptosis: a link between cancer genetics and chemotherapy // Cell. 2002. V. 108 (2). P. 153—164.
7. Nagata S. Apoptosis by death factor // Cell. 1997. V. 88. P. 355—365.
8. Howard O.M., Gribben J.G., Neuberg D.S. et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival // J. Clin. Oncol. 2002. V. 20. P. 1288—1294.
9. Davis T.A., Grillo-Lopez A.J., White C.A. et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment // J. Clin. Oncol. 2000. V. 18. P. 3135—3143.

Уважаемые рекламодатели!

На страницах журнала можно разместить рекламу о медицинских и оздоровительных организациях и учреждениях, информацию о новых лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники, продуктах здорового питания. Приглашаем вас разместить информацию о деятельности вашего учреждения на страницах журнала в виде научной статьи, доклада или в форме рекламы.

Тарифы на размещение рекламного материала

Площадь на полосе	Черно-белая печать, руб.	Полноцветная печать, руб.
1/1 210 × 280 мм (А4)	4000	10000
1/2	2500	7500

Дьячкова Н.Ю., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б., Обгольц Ю.Н. Анализ выживаемости пациентов с лимфопролиферативными...

1/4	1500	5000
1/8	1000	2500
1/16	800	1000
Текстовая реклама	50 руб. за 1 кв. см	

Скидки: 2 публикации – 5%, 4 публикации – 10%, 6 публикаций – 15%