

Ван Юньэн, В.Е. Олюшин, А.А. Скоромец, А.Ю. Улитин, А.А. Петров

ОЛИГОДЕНДРОГЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ: ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ХИМИОТЕРАПИЯ

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова,
г. Санкт-Петербург

В 1900 г. Robertson описал олигодендроцит, а Leittio-Hortega и Penfield выделили его в отдельный гистологический субтип глиальных клеток. В 1926 г. Bailey впервые ввел понятие «олигодендроглиома», а в 1929 г. он и Вису совместно описали её клинические и патологические особенности. Олигодендроглиома (ОД) занимает третье место среди глиом головного мозга. Раньше считали, что олигодендроглиома составляет 2—5% первичных опухолей головного мозга и 4—15% всех глиом [3, 9, 37]. В настоящее время считается, что распространенность ОД значительно выше и достигает 4 случая на 1 млн населения в год [16]. ОД может наблюдаться в любом возрасте, однако пик заболевания приходится на возраст 6—12 лет и 35—44 года [8, 48]. 7,5% ОД выявляется в детском возрасте, составляя около 1% всех опухолей головного мозга у детей [11, 42]. ОД чаще возникают у лиц мужского пола — 2:1,1 [4, 7, 24]. Fleury et al. [11] обратил внимание на то, что у мужчин ОД наиболее часто встречаются в возрасте от 45 до 49 лет, в то время как у женщин — в возрасте от 55 до 59 лет. Хотя наследственная предрасположенность для ОД подтверждена, пути её генетической передачи неизвестны [33].

ОД представляет собой химиочувствительную опухоль головного мозга. По сравнению с другими глиальными опухолями для большинства ОД характерен четкий ответ на химиотерапию [4, 5, 24]. Химиочувствительность ОД обусловлена молекулярными изменениями и утратой аллеломорфа короткого плеча хромосомы 1 [потеря heterozygosity (LOH) 1p] и длинного плеча хромосомы 19, что влияет и на прогноз у больных с анапластическими ОД и олигодендроглиомами (ОА) [7, 12].

Утрата аллеломорфа короткого плеча хромосомы 1 [потеря heterozygosity (LOH) 1p] и

длинного плеча хромосомы 19 (LOH 19q) является типичной для ОД и ОА [2, 19, 26, 31, 46]. До настоящего времени, однако, гены хромосом 1p и 19q ещё не идентифицированы [45]. В анапластических астроцитомах нередко наблюдается LOH 19q, что может быть связано с прогрессией опухолей, а LOH 1p чаще выявляется в олигодендроглиальных опухолях. Комбинация 1p LOH и LOH 19q редко встречается в глиальных опухолях, кроме ОД и ОА [44].

ОА имеет морфологические черты астроцитомы и ОД, что обуславливает значительную разнотипность ОА в различных исследованиях. Данные гистологических и молекулярно-генетических исследований ставят ОА между ОД и астроцитомой. У 30—70% ОА выявляются LOH 1p и LOH 19q [2, 19, 20, 31, 34, 46]. Таким образом, генетически ОА напоминает ОД, однако у 30% из них имеются мутации в гене TP53 или LOH 17p [34, 38], более характерные для астроцитомы. LOH 1p и LOH 19q обратно пропорционально связаны с TP53 мутацией [44]. Генетические изменения в ОА идентичны таковым в астроцитомах и ОД, что указывает на клоновое происхождение ОА [48]. Хотя компонент астроцита, участвующий в ОА, означает более неблагоприятный прогноз, но выраженных различий в отдаленных результатах между ОД и ОА в большинстве исследований не выявлено [22, 25, 47].

LOH 1p и LOH 19q связаны с химиочувствительностью и длительными ответами на химиотерапию у пациентов с анапластическими ОД [6, 41]. Кроме того, пациенты с ОД и анапластическими ОД, имеющие эти молекулярные повреждения, характеризуются более длительной выживаемостью [1, 6, 14, 15, 41].

ОД чувствительна к химиотерапевтическим препаратам, особенно к группе алкилирующих препаратов в результате метилирования ДНК [39].

Схема PCV (прокарбазин, кармустин и винкристин) считается выбором для ОД и смешенных глиом с олигодендроглиальным компонентом [17, 23]. Применённая при рецидивах опухолей она была эффективна в 60—80% случаев [21, 49]. Положительный эффект наблюдался и при использовании других химиопрепаратов (иногда для повторной химиотерапии после неудачного лечения схемой PCV), таких как темозоломид [Chiont.O.L, 2001], производные платины, мелфалан, тиотепа. Эффективна и непрерывная низкодозная терапия этопозидом [17] или paclitaxel (Chamberlain and Kormanik, 1997). Хотя ОД с LOH 1p является химиочувствительной опухолью головного мозга, но не у всех пациентов стабилизация длительна. На практике рецидив олигодендроглиомы после лучевой терапии редко поддается химиотерапии. Среднее время контроля у больных с анапластическими или агрессивными ОД и ОА составляет от 10 до 24 месяцев [5, 12, 23, 24, 30]. Несколько лучшие результаты представлены японскими хирургами после применения прокарбазина, ломустина и ранимустина [40].

Генетический анализ анапластических ОД позволил разделить их на несколько подгрупп, отличающихся частотой возникновения, чувствительностью к химическим агентам и продолжительностью жизни больных при сходной морфологической картине [7]. В самой благополучной группе с изолированной утратой 1p и 19q аллелей ответ составлял 100% на химиотерапию прокарбазином, ломустином и винкристином с длительностью жизни от постановки диагноза более 10 лет. Такие результаты указывают на возможность отсроченной лучевой терапии с целью уменьшения её побочных эффектов. В группе с наихудшим прогнозом генетический профиль схож с первичной глиобластомой (амплификация рецептора ЭФР, утрата 10q хромосомы, деление p16 хромосомы, PTEN мутация без утраты 1p хромосомы или с мутацией гена TP53), хотя сами опухоли соответствуют гистологическим критериям анапластических ОД. Ещё одна группа ОД чрезвычайно плохо отвечает на химиотерапию, а продолжительность жизни больных составляет 16 месяцев [6]. Возможно, эта группа принадлежит к той же категории, что и глиобластомы с олигодендроглиальным компонентом и требует немедленного проведения лучевой терапии.

Yasushi, Ino et. al (2000) выполняли генетический анализ анапластических ОД и также выделили несколько подгрупп: 1) опухоли с изолированной утратой 1p и 19q аллелей, хорошо отвечающие на ХТ с или без ЛТ; 2) опухоли с изменениями хромосомы 1p, также реагирующие на ХТ, но дающие меньшую выживаемость. Опухоли, в которых имеется только утрата 1P, делят на 2 группы: 1) с мутацией TP53 — они отвечают на химиотерапию, но быстро рецидивируют; 2) без мутации TP53 — агрессивные опухоли, плохо отвечающие на химиотерапию, приближающиеся по генотипу и течению к глиобластоме. Таким образом, анапластические ОД — это неоднородная группа опухолей, лечение которых по возможности должно проводиться с учётом их генетического профиля. Обычно причиной гибели больных становятся рецидивирующие опухоли, но иногда она связана с поражением менингеальных оболочек или даже с генерализацией процесса, которые чаще, чем при других типах глиом, встречаются при анапластических ОД.

Специальных данных об анапластических смешанных ОА мало, и они сложны для интерпретации из-за неточности определений, особенно в отношении расчёта доли олигодендроглиальных и астроцитарных клеток, требующегося для постановки диагноза, что привело к рассмотрению этих опухолей в большинстве исследований вместе с анапластическими ОД и астроцитомы. По-видимому, их химиочувствительность схожа с таковой у анапластических ОД [23], но общая продолжительность жизни после курса лучевой и химиотерапии меньше (общая медиана выживаемости — около 3 лет). При молекулярном анализе определяется, по меньшей мере, два генетических нарушения. Одно относится к астроцитоме — мутация гена TP53, другое — к ОД — утрата хромосом 1p и 19q. При наличии последних нарушений прогноз более благоприятный.

Чувствительность ОД и астроцитом к химиотерапии связана с модуляцией O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT) и глутатиона [43]. Ген репарации ДНК O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (MGMT) — суицидный акцепторный белок, удаляющий алкильную группу в O⁶ позиции гуанина, алкилированную канцерогенными нитрозосоединениями (Pegg, 2000). По степени экспрессии MGMT выделяют клетки, особенно опухолевые, на две группы: Mer⁺

и Мер⁻. Мер⁺ чувствительны к алкилирующим препаратам, Мер⁻ нечувствительны. Основным механизмом действия алкилирующих препаратов — метилирование ДНК, обеспечивающее противоопухолевый повреждающий эффект и гибель опухолевых клеток. Однако из-за активности ряда ферментов, ответственных за репарацию ДНК — MGMT, опухоли обладают резистентностью к химическим агентам. 14-летние экспериментальные исследования китайских нейронкологов (с 1987 г.) позволили создать новый препарат — стрептозоцин (streptozocin), снижающий резистентность опухоли к алкилирующим агентам, и рекомендовать новые схемы химиотерапии с его использованием. В Англии также получены препараты, эффективные при резистентных формах опухолей PaTrinTM6(4-bromo-2-thenyl)methoxypurin-2-amine} и PaTrin-2 O6-(4-bromothienyl)guanine.

Новый цитостатический алкилирующий препарат темодал (темозоломид), принадлежащий к классу имидазотетразинов, способен подавлять активность ряда ферментов, ответственных за репарацию ДНК, что также позволяет эффективно использовать его при химиорезистентных опухолях.

Недавно установлено, что семейные белки Vcl-2 могут влиять на апоптоз клеток, хотя многочисленные исследования Vcl-2 в глиомах не выявили четкой корреляции с прогнозом заболевания [28, 36]. Однако изучение белков Vcl-2, Vcl-x, Mcl 1 и Ва-x позволило предположить, что они дифференцированно участвуют в прогрессии глиом [10]. Считается, что способность клеток подвергаться апоптозу связана с образованием гетеро- и гомодимеров, опосредованных через Vcl-2 — вах-взаимодействие [18, 29]. Резистентность может быть обусловлена мутациями генов, индуцирующих апоптоз (p53), или гиперэкспрессией генов, блокирующих клеточную гибель, ключевым из которых является Vcl-2. Он также защищает клетки от таких губительных воздействий, как ультрафиолетовое или гамма-облучение и может вызывать резистентность к цитостатическим препаратам. В отличие от МЛУ, опосредованной Р-gp, гиперэкспрессия Vcl-2 не предотвращает выброс лекарства из опухолевой клетки. Гиперэкспрессия Vcl-2 приводит к резистентным механизмам, при которых противоопухолевые лекарства способствуют аресту клеточного цикла, однако их

эффект, скорее, цитостатический, чем цитотоксический.

Химиочувствительность ОД к BCNU связана с регуляцией экспрессии Vcl-xL и Vcl-2 в начальных периодах развития опухолевых клеток ОД [13].

Кроме данных изменений 1p и 19q, MGMT, ещё некоторые молекулярные факторы связаны с химиочувствительностью глиальных опухолей, в первую очередь, олигодендроглиом: multidrug resistance associated protein, MRP, topoisomerase II (ТОПОII), GST-p, mismatch repair, MMR, nucleotide excision repair, NER, о которых до сих пор ещё не всё известно.

Современный подход к лечению больных с ОД и ОА полушарий большого мозга включает в себя хирургическое лечение и последующие лучевую и химиотерапию, которые призваны улучшить прогноз заболевания, но критерии для выбора оптимальной схемы лечения этих видов опухолей ещё не установлены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bauman G.S., Ino Y., Ueki K. et al. // Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2000. — Vol. 48. — P. 825—830.
2. Bello M.J., Vaquero J., de Campos J.M., Kusak M.E. et al. // Int. J. Cancer. — 1994. — Vol. 57. — P. 172—175.
3. Burger P.C., Scheithauer B.W. Central nervous system. In: Atlas of Tumor Pathology, 3-rd series, Fascicle 10. — Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1994. — P. 107—120.
4. Cairncross G., Macdonald D., Ludwin S. et al. // J. Clin. Oncol. — 1994. — Vol. 12. — P. 2013—2021.
5. Cairncross J.G., Macdonald D.R. // Ann. Neurol. — 1998. — Vol. 23 — P. 360—364.
6. Cairncross J.G., Ueki K., Zlatescu M.C. et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 1998. — Vol. 90. — P. 1473—1479.
7. Cairncross J.G., Ueki K., Zlatescu M.C. et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 1998. — Vol. 90. — P. 1473—1479.
8. Chin H.W., Hazel J.J., Kim T.H., Webster J.H. // Cancer. — 1980. — Vol. 45. — P. 1458—1466.
9. Daumas-Duport C., Tucker M.-L., Kolles H. et al. // J. Neurooncol. — 1997. — Vol. 34. — P. 61—78.
10. Delgado M.B., Anderson J.R., Whittle I.R., Wharton S.B. // Neuropathol Appl. Neurobiol. — 1999. — Vol. 25. — P. 400—407.
11. Fleury A., Menegoz F., Grosclaude P. et al. // Cancer. — 1997. — Vol. 79. — P. 1195—1202.
12. Glass J., Hochberg F.H., Gruber M.L. et al. // J. Neurosurg. — 1992. — Vol. 76. — P. 741—745.
13. Hawkins C.J., Vaux D.L. // Semin Immunol. — 1997. — Vol. 9(1). — P. 25—33.
14. Ino Y., Betensky R.A., Zlatescu M.C. et al. // Clin. Cancer Res. — 2001. — Vol. 7. — P. 839—845.
15. Ino Y., Zlatescu M., Sasaki H. et al. // J. Neurosurg. — 2000. — Vol. 92. — P. 983—990.
16. Jukich P.J., McCarthy B.J., Surawicz T.S. et al. // Neurooncol. — 2001. — Vol. 3. — P. 141—151.

17. Kim L., Hochberg F.H., Thornton A.F. et al. // J. Neurosurg. — 1996. — Vol. 85. — P. 602—607.
18. Krajewski S., Krajewska M., Ehrmann J. et al. // Am. J. Path. — 1997. — Vol. 150. — P. 805—814.
19. Kraus J.A., Koopmann J., Kaskel P. et al. // J. Neuropath Exp. Neurol. — 1995. — Vol. 54. — P. 91—95.
20. Kraus J.A., Koopmann J., Kaskel P. et al. // J. Neuropath Exp. Neurol. — 1995. — Vol. 54. — P. 91—95.
21. Kyritsis A.P., Yung W.K., Bruner J. et al. // Neurosurgery. — 1993. — Vol. 32. — P. 365—370.
22. Kyritsis A.P., Yung W.K.A., Bruner J. et al. // Neurosurgery. — 1993. — Vol. 32. — P. 365—371.
23. Levin V.A., Edwards M.S., Wright D.C. et al. // Cancer Treat. Rep. — 1980. — Vol. 64. — P. 237—244.
24. Macdonald D.R., Gaspar L.E., Cairncross J.G. // Arch. Neurol. — 1990. — Vol. 27. — P. 573—574.
25. Maintz D., Fiedler K., Koopmann J. et al. // J. Neuropathol Exp. Neurol. — 1997. — Vol. 56. — P. 1098—1104.
26. Maintz D., Fiedler K., Koopmann J. et al. // J. Neuropathol Exp. Neurol. — 1997. — Vol. 56. — P. 1098—1104.
27. Mason W., Louis D.N., Cairncross J.G. // J. Clin. Oncol. — 1997. — Vol. 15. — P. 3423—3426.
28. Nutt C.L., Noble M., Chambers A.F., Cairncross J.G. // Can Res. — 2000. — Vol. 60. — P. 4812—4818.
29. Passegue' E., Jamieson C.H.M., Ailles L.E., Weissman I.L. // PNAS. — 2003. — Vol. 100(Suppl. 1). — P. 11842—11849.
30. Peterson K., Paleologos N., Forsyth P. et al. // J. Neurosurg. — 1996. — Vol. 85. — P. 597—601.
31. Ransom D.T., Ritland S.R., Jenkins R.B. et al. // Proc. Annu. Meet. Am. Assoc. Cancer Res. — 1991. — Vol. 32. — P. 302.
32. Razack N., Baumgartner J., Bruner J. // Pediatr Neurosurg. — 1998. — Vol. 28. — P. 121—129.
33. Reifenberger G., Kros J.M., Burger P.C. et al. Oligodendroglioma. In: Kleihues P., Cavenee W.K. eds. Tumours of the Nervous System. Pathology and Genetics. — Lyon, — 2000. — P. 56—61.
34. Reifenberger J., Reifenberger G., Liu L. et al. // Am. J. Pathol. — 1994. — Vol. 145. — P. 1175—1190.
35. Richard A. Lytle, Zhihong Jiang et al. // J. Neurooncology. — 2004. — Vol. 68. — P. 233—241.
36. Rodriguez-Pereira C., Suarez-Penaranda J.M., Barros F. et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2001. — Vol. 125. — P. 218—223.
37. Shaw E.G., Scheithauer B.W., O'Fallon J.R. et al. // J. Neurosurg. — 1992. — Vol. 76. — P. 428—434.
38. Smith J.S., Alderete B., Minn Y. et al. // Oncogene. — 1999. — Vol. 18. — P. 4144—4152.
39. Smith J.S., Perry A., Borell T.J. et al. // J. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 18. — P. 636—645.
40. Sofetti R., Ruda R., Bradac G.B. // Neurosurgery. — 1998. — Vol. 43. — P. 1066—1073.
41. Streffer J., Schabet M., Banberg M. et al. // J. Neurol. — 2000. — Vol. 247. — P. 297—302.
42. Tice H., Barnes P.D. et al. // Am. J. Neuroradiol. — 1993. — Vol. 14. — P. 1293—1300.
43. Van den Bent M.J., Kros J.M., Heimans J.J. et al. // Neurology. — 1998. — Vol. 51. — P. 1140—1145.
44. Von Deimling A., Bender B., Jahnke R. et al. // Cancer Res. — 1994. — Vol. 54. — P. 1397—1401.
45. Von Deimling A., Fimmers R., Schmidt M.C. et al. // J. Neuropathol Exp. Neurol. — 2000. — Vol. 59. — P. 544—558.
46. Von Deimling A., Louis D.N., von Ammon K. et al. // Cancer Res. — 1992. — Vol. 52. — P. 4277—4279.
47. Wallner K.E., Gonzales M., Sheline G.E. // J. Neurosurg. — 1988. — Vol. 68. — P. 684—688.
48. Wrensch M.R., Minn Y., Bondy M.L. Epidemiology. In: Bernstein M., Berger M. eds. Neurooncology: TheEssentials. — New York, 2000. — P. 2—17.
49. Yamamoto M., Iwaasa M., Nonaka M. et al. // Anticancer Res. — 2005. — Vol. 25(6A). — P. 3715—3723.

Поступила 01.03.07.

