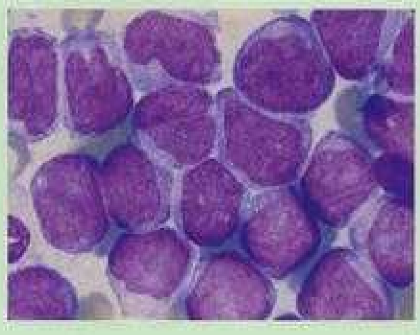
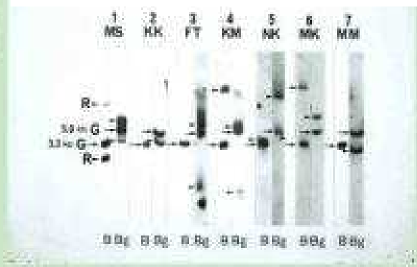
Современная диагностика лейкемий

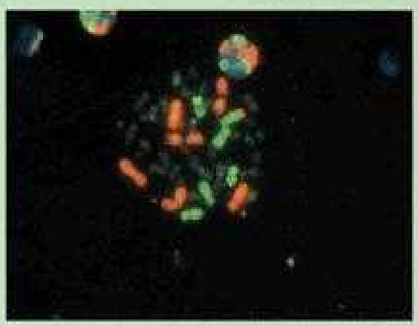
(в том числе радиационных)

Нанао Камада
Заслуженный профессор Университета Хиросимы



Перестройка гена BCR при ХМЛ у пациента, пережившего атомную бомбардировку





Ассоциация медицинской помощи жертвам атомной бомбардировки («хибакуся»)
в Нагасаки (NASHIM)

О пользовании компьютерным компакт-диском (CD-ROM)

Ассоциация медицинской помощи жертвам атомной бомбардировки («хибакуся») в Нагасаки (NASHIM) была учреждена в 1992 г. с целью продвижения медицинской помощи жертвам радиационных аварий в различных регионах мира. До настоящего времени Ассоциация занималась распространением правильных знаний о ядерном излучении и радиоактивности, а также издательской и учебной деятельностью по вопросам положения с пострадавшими от радиации во всем мире. Теперь Ассоциация составила иллюстрированное издание «Современная диагностика лейкемий», являющееся справочным пособием для врачей на территории бывшего Советского Союза, работающих в зараженных радиациях районах, включая Чернобыль и Семипалатинск.

Материал пособия размещен в порядке, соответствующем классификации ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) для лейкемий: морфология, хромосомы, гибридизация in situ флюоресцентным методом, генетический анализ. Особо подробно изложены вопросы о нарушениях, развившихся как последствие поражения радиацией у жертв бомбардировки в Хиросима – в частности, о лейкемиях. Мы рассчитываем, что данное пособие будет использоваться как справочник в повседневное практике врачей и специалистов лабораторного анализа, занимающихся диагностикой лейкемий.

Ассоциация медицинской помощи жертвам атомной бомбардировки («хибакуся») в Нагасаки (NASHIM)
2005 г., март

Современная диагностика лейкемий

(в том числе радиационных)

Нанао Камада
Заслуженный профессор Университета Хиросимы

Ассоциация медицинской помощи жертвам атомной бомбардировки («хибакуся»)
в Нагасаки (NASHIM)

Преамбула к изданию монографии
“Современная диагностика лейкемий”

Тетсуя Исэки
Президент Ассоциации медицинской помощи ж ерт вам ат омной бомбардировки («хибакуся») в Нагасаки

С 1992 года Ассоциация медицинской помощи жертвам атомной бомбардировки в Нагасаки (NASHIM) совместно с другими заинтересованными организациями осуществляет разнообразную деятельность по развитию сотрудничества в области оказания помощи жертвам радиации. Ассоциация NASHIM при содействии университета Нагасаки и других институтов добилась многого, в частности, это прием стажеров из зарубежных регионов, подвергшихся радиационному облучению, на летние курсы и направление собственных специалистов по радиации на места. Кроме того, Ассоциация NASHIM способствует развитию просветительской деятельности с целью распространения необходимых знаний в области радиации и радиоактивности, содействует публикациям и учебным программам по ситуациям, связаным с облучением по всему миру, и оказывает помощь в обучении по широкому спектру вопросов радиологии, от радиоктивного облучения при атомном взрыве до Чернобыльской аварии.

Традиционно основные публикации NASHIM на русском языке включали в себя учебники по раку щитовидной железы у детей, распространенность которого сильно возросла в районе Чернобыля, и другие учебные пособия по щитовидной железе, отвечающие потребностям местных медицинских специалистов. На этот раз в Японии издан цветной атлас под названием «Развернутая диагностика лейкемий», составленный в результате многолетнего труда доктора Камады, удостоенного 4-й Премии за мир памяти Нагасаки имени Такаши Нагаи. Атлас написан ясным лаконичным языком и содержит новейшие данные и ясные гемограммы. Хорошо известно, что, хотя у д-ра Нагаи была хроническая миелоидная лейкемия, и он сильно пострадал при атомной бомбардировке, он не прекращал молитвы и призывы во имя мира, борясь со своей болезнью в «Ниокодо»[1]. Следуя высокому духу своих устремлений к миру, д-р Камада посвятил жизнь облегчению участи людей, переживших атомную бомбардировку, и скрупулезно изучал морфологию и хромосомные и генные аномалии с целью исследования сущности лейкемии, этой неизлечимой болезни. В данном издании представлены цветные атласы, которые легко доступны для понимания, и новейшие открытия. В частности, чрезвычайно ценная информация, полученная д-ром Камадой, содержится в главе, посвященной радиационной лейкемии. Мы хотим, чтобы эти цветные атласы по лейкемии были переведены на русский язык для более широкого применения.

В заключение, мы хотим выразить нашу глубочайшую признательность всем, кто проявил интерес к появлению этой публикации и оказал неоценимое содействие работе над ней.

1) «Ниокодо» название, данное д-ром Нагаи деревянному домику, чудом сохранившемуся в 1 километре к северу от эпицентра атомного взрыва, соответствует христианской заповеди «Возлюби ближнего своего, как себя самого». (прим. переводчика)

Знакомство с доктором Нанао Камадой

Масао Томонага
Медицинский инст ит ут по изучению последст вий ат омной бомбардировки и Кафедра высших исследований в медицине, ст омат ологии и фармакологии, Университ ет Нагасаки

Мы искренне рады, что многолетние исследования лейкемии доктором Камадой увенчались выходом в свет цветного атласа по диагностике лейкемии. Д-р Камада первым в Японии начал исследовать хромосомы в гематологии вскоре после идентификации 46 хромосом человека. Как известно, в начале 60-х в Филадельфии (США) была открыта Ph-хромосома (филадельфийская) миелоидной лейкемии, что явилось серьезным прорывом в дальнейших исследованиях рака крови. Это открытие мировой значимости привело д-ра Камаду к решению начать карьеру исследователя хромосом. После этого он посвятил себя исследованию хромосомных аберраций при лейкемии у людей, переживших атомную бомбардировку, и сделал много открытий, связанных с этим заболеванием. В частности, он установил, что у людей, подвергшихся действию радиации, частота хромосомных аберраций и число типов хромосомных аберраций больше, чем при обычной лейкемии, что свидетельствует о нестабильности кроветворных клеток при воздействии радиации. Наиболее значительным достижением д-ра Камады при исследовании лейкемии явилось впервые выдвинутое им предположение, что хорошо дифференцированная острая миелоидная лейкемия (ОМЛ М2) связана со специфической хромосомной аберрацией (8;21), лежащее, как отмечено в этой книге, в основе классификации ВОЗ. Д-р Камада провел ряд исследований, в том числе на стабильной клеточной линии (Kasumi-1), которые выявили генетическую форму этого заболевания. В конце концов, это привело к открытию гибридного гена AML1-MTG8 и к установлению нозологической единицы болезни, определяемой генотипом, что признано мировым достижением. Позже было установлено, что ген AML1 является ключевым и имеет решающее значение на ранней стадии дифференцировки кроветворных стволовых клеток.

Д-р Камада, проводя свои исследования в гематологии, в частности, в области лейкемии, собрал данные по многим больным лейкемией, использованные в этом цветном атласе. Мы убеждены, что, благодаря этому атласу, для большего числа исследователей станет более понятной сущность морфологических, хромосомных и генетических изменений при лейкемии, и они обратятся к гематологии.

Предисловие

Нанао Камада
Заслуж енный профессор Университ ет а Хиросимы
Президент Фонда помощи переж ившим ат омную бомбардировку в Хиросиме

Цель данной работы:

Одним из направлений деятельности Ассоциации медицинской помощи жертвам атомной бомбардировки («хибакуся») в Нагасаки (NASHIM) является издание переводных и оригинальных книг.

В рамках издательской деятельности Ассоциация NASHIM планировала выпустить книгу по диагностике в гематологии, которая будет полезна врачам, работающим на территориях бывшего Советского Союза, в том числе, в зонах радиоактивного заражения, таких как Чернобыль и Семипалатинск. Кроме того, планировалось создать пособие, призванное заменить традиционный книжный формат учебника и быть доступным в любой точке страны через интернет и по каналам спутниковой связи.

Основные принципы:

Руководствуясь вышеуказанной задачей, автор книги отразил в ней следующие основные принципы:

1. С книгой можно работать через Интернет (фотографии высокого качества, простота изложения).
2. Книга должна быть основана на общепринятых в мире подходах (введение международной классификации).
3. Книга должна содержать легко понятные и оригинальные описания (более широкое использование рисунков и диаграмм, включение в нее новейших данных).
4. В книге должны быть практические описания, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи (следует избегать теоретических дискуссий и уделять больше внимания распознаванию и диагностике конкретных случаев).

Оригинальный формат:

Реализация этих основных принципов обеспечена следующими оригинальными особенностями издания:

1. Широкое использование фактических иллюстраций и минимизация текста. Исключено использование пояснительного текста, дублирующего содержание рисунков и таблиц.
2. Базовая информация, подробности или самые последние данные для простоты изложения вынесены в отдельную главу «Базовые сведения и подробности».
3. По каждой теме соблюдена последовательность Морфология → Хромосома → Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) → Генетическая карта → Генетический анализ (Саузерн-блоттинг, обратнотраскриптазная полимеразная цепная реакция и т. д.) → Схематическое изображение структуры белка.
4. Для каждой нозологиечкой единицы, по-возможности, предусмотрен двустраничный стандарт, чтобы облегчить восприятие материала.
5. Лейкемия классифицирована в соответствии с руководством «Патология и генетика новообразований гематопоэтической и лимфоидной тканей», которое было издано Всемирной Организацией Здравоохранения в 2001 году; гематопоэтические органные опухоли, отличные от лейкемии (такие как эритроцитоз, лимфома кожи и другие редкие лимфомы), были опущены.

С учетом вышеизложенных основных принципов и особенностей предполагается, что книга будет использоваться в качестве рабочего справочника по раку крови.

Оглавление

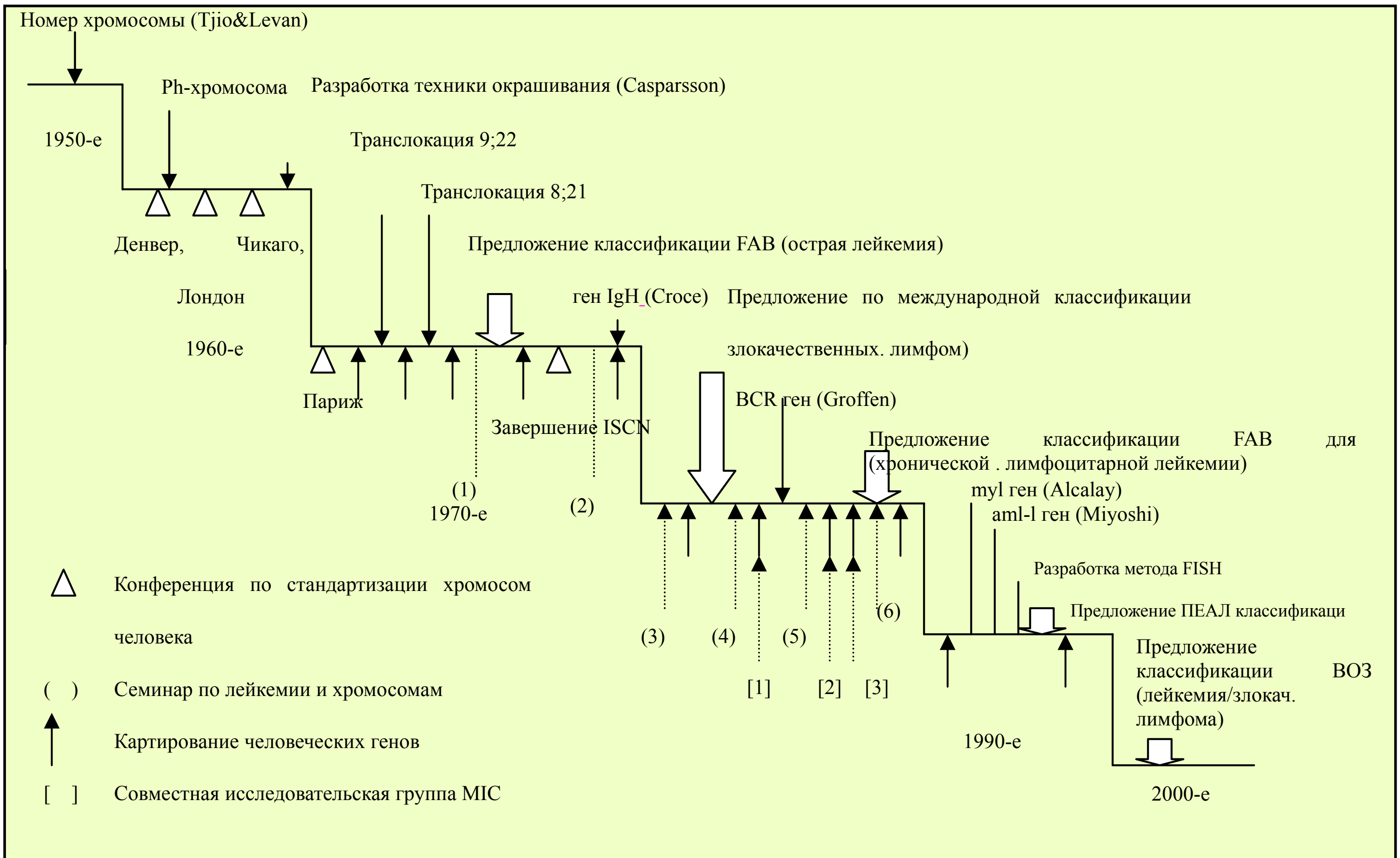
Современная диагностика лейкемий

(в том числе радиационных)

Глава 1. Общие сведения.

1. История диагностики лейкемий по морфологическим признакам и хромосомному и генному анализу.

При диагностики лейкемии безусловно необходимы морфологические исследования, а также хромосомный и генный анализ. Морфологическая диагностика лейкемий берет начало с предложений по классификации острых лейкемий, сформулированных в 1976 году совместной франко-американо-британской группой (FAB)[1], с предложения создать рабочую формулировку (WF) для международной классификации в 1982 году[2] и с предложения пересмотренной Европейско-Американской классификации лимфоидных опухолей (REAL) в 1994 году[3] и реализовалась в классификации ВОЗ по новообразованиям гематопоэтической и лимфоидной ткани.[4] Значительную роль в открытии новых хромосомных транслокаций, в прогнозировании существования генов лейкемии и в создании классификации лейкемий сыграли исследования хромосом, проведенные при помощи методики дифференциального окрашивания (бэндинг). Кроме того, после открытия IgH в 1979 году генный анализ помог определить многие лимфоцитарные гены, такие как IgLκ, IgLλ, bcl и tcl, гены миелоидных новообразований bcr (BCR) (в 1984 году) и далее гены myl (PML) и aml-1 (AML1). Этот анализ привел к идентификации различных генов, ответственных за возникновение лейкемии, а также прояснил механизмы хромосомных транслокаций и лейкемий, индуцированных химерными генами.



Хронология исследований, проведенных для диагностики лейкемии по морфологии, хромосомам и генам

770

2. Морфологическое исследование лейкемий и злокачественных лимфом.

В прежние годы морфологическая диагностика различалась в разных странах, и дисскуссия на равных основаниях была невозможна. По этой причине восемь исследователей из Франции, Америки и Великобритании (Франко-Американо-Британская рабочая группа, FAB) с целью учреждения общего подхода к постановке диагноза издали пособие, результат 2-летней совместной работы, и собрали различные морфологические признаки острых лейкемий (классификация FAB). Группа сходных заболеваний, которые было затруднительно назвать острыми, обсуждалась на международном симпозиуме во Франции годом ранее. В результате эти заболевания были названы «дисмиелопоэтический синдром» (DMPS) и включены в классификацию FAB в качестве дополнения. Позже, в 1982 году, номенклатурное название DMPS было изменено на MDS (миелодиспластический синдром)[5], и его концепция была существенно изменена в классификации ВОЗ в 2001 году.

С другой стороны, ведущие патологи предложили при морфологическом исследовании злокачественной лимфомы пользоваться классификациями Раппапорта[6], Киела[7] и Люка-Коллинза[8]. В 1982 году по инициативе Национального онкологического института (NCI, США) 12 ученых мирового класса в четырех разных точках мира совместно диагностировали около 1200 случаев злокачественной лимфомы и классифицировали эти случаи, принимая во внимание течение болезни. Они и предложили рабочую формулировку классификации (WF). Впоследствии 10 членов международной группы по изучению лимфомы (ILSG) пересмотрели уже разработанную европейско-американскую классификацию, в которой основное внимание уделялось функциям лимфоцитов, происхождению и клинической картине, и предложили в 1994 году классификацию REAL.

В классификация ВОЗ 2001 года полностью учтены приемлемые положения классификации REAL, и построена она с учетом ципипа морфологической общности происхождения лейкемий.


British Journal of Haematology, 1976, 33, 451.

Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias

French-American-British (FAB) Co-operative Group

J. M. Bennett,* D. Catovsky,† Marie-Thérèse Daniel,‡ G. Flandrin,‡ D. A. G. Galton,† H. R. Gralnick§ and C. Sultan¶

(Received 23 January 1976; accepted for publication 26 January 1976)

Summary. A uniform system of classification and nomenclature of the acute leukaemias, at present lacking, should permit more accurate recording of the distribution of cases entered into clinical trials, and could provide a reference standard when newly developed cell-surface markers believed to characterize specific cell types are applied to cases of acute leukaemia. Proposals based on conventional morphological and cytochemical methods are offered following the study of peripheral blood and bone-marrow films from some 200 cases of acute leukaemia by a group of seven French, American and British haematologists. The slides were examined first independently, and then by the group working together. Two groups of acute leukaemia, 'lymphoblastic' and myeloid are further subdivided into three and six groups. Dysmyelopoietic syndromes that may be confused with acute myeloid leukaemia are also considered. Photomicrographs of each of the named conditions are presented.

Chemotherapy has become increasingly effective in the treatment of acute leukaemia, particularly in childhood. However, the range of morphological variation in both lymphoblastic and myeloblastic leukaemia is very great and in recent years attempts have been made to define subgroups and to see whether there are any correlations between the subgroups and clinical and laboratory findings, response to treatment and prognosis. Several different classifications have been proposed, but the same terms have been used in different ways, and different terms have been applied to the same conditions. A group of seven French, American and British haematologists have met to discuss the problem with the aim of making proposals on nomenclature and classification that might serve as a basis from which a generally acceptable system could be worked out, and of defining features of each named entity as objectively and unambiguously as possible.

As the present time there is no general agreement on nomenclature or classification, or even on the methods for distinguishing myeloid from lymphoblastic leukaemias. It is gener-

770

Рис. I-1: Публикация первой классификации FAB

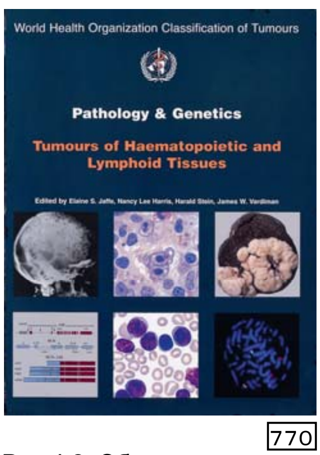


Рис. I-2: Обложка книги, представляющей классификацию ВОЗ

3. Классификация ВОЗ.

Классификация ВОЗ для опухолей гематопоэтической и лимфоидной тканей

ХРОНИЧЕСКИЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Хроническая миелогенная лейкемия 9875/3*
Хроническая нейтрофильная лейкемия 9963/3
Хроническая эозинофильная лейкемия/
гиперэозинофильный синдром 9964/3
Истинная полицитемия 9950/3
Хронический идиопатический миофиброз 9961/3
Эссенциальная тромбоцитемия 9962/3
Хронические миелопролиферативные болезни, неклассифицированные 9975/3

МИЕЛОПЛАСТИЧЕСКИЕ/ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Хроническая миеломоноцитная лейкемия 9945/3
Атипичная хроническая миелоидная лейкемия 9876/3
Ювенильная миеломоноцитная лейкемия 9946/3
Миелодиспластическиемиелопролиферативные болезни, неклассифицированные 9975/3

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Рефрактерная анемия 9980/3
Рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами 9982/3
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией 9985/3
Рефрактерная анемия с избытком бластов 9983/3
Миелодиспластический синдром, связанный с изолированной хромосомной аномалией del(5q) 9986/3
Миелодиспластический синдром, неклассифицированный 9989/3

ОСТРЫЕ МИЕЛОИДНЫЕ ЛЕЙКЕМИИ (ОМЛ)

ОМЛ с рекуррентными цитогенетическими аномалиями

ОМЛ с (8;21)(q22;q22),(AML1/ETO) 9896/3
ОМЛ с inv(16)(p13q22) или t(16;16)(p13;q22), (CBF β /J/MYH 11) 9871/3
Острая промиелоцитная лейкемия (ОМЛ с t(15;17)(g22;q12),(PML/RAR α) и варианты) 9866/3
ОМЛ с аномалией 11q23(MLL) 9897/3

ОМЛ с мультилинейной дисплазией 9895/3
с предшествующим миелодиспластическим синдромом
без предшествующего миелодиспластического синдрома

ОМЛ и миелодиспластический синдром (МДС), связанные с лечением 9920/3

Связаные с алкилирующим агентом
Связанные с ингибитором топоизомеразы II

Неклассифицированные ОМЛ

ОМЛ слабо дифференциированная 9872/3
ОМЛ без созревания 9873/3
ОМЛ с созреванием 9874/3
Острая миеломоноцитная лейкемия 9867/3
Острая монобластная и моноцитная лейкемия 9891/3
Острая эритроидная лейкемия 9840/3
Острая мегакариобластная лейкемия 9910/3
Острая базофильная лейкемия 9870/3
Острая панмиелоидная лейкемия с миелофиброзом 9931/3
Миелоидная саркома 9930/3

Острые лейкемии неясного происхождения 9805/3

В-КЛЕТОЧНЫЕ НЕОПЛАЗИИ

Неоплазия предшественников В-клеток

Лимфобластная лейкемия[1]/лимфома[2]предшественников В-клеток 9835/3[1] 9728/3[2]

Неоплазии зрелых В-клеток

Хроническая лимфоцитарная лейкемия[1] 9823/3[1]
Мелколимфоцитарная лимфома[2] 9670/3[2]
В-клеточная пролимфоцитная лейкемия 9833/3
Лимфоплазмацитная лимфома 9671/3
Лимфома маргинальной зоны селезенки 9689/3
Лейкемия ворсистых клеток 9940/3
Плазмацитарная миелома 9732/3
Солитарная плазмацитома кости 9731/3
Экстраоссальная плазмоцитома 9734/3
В-клеточная лимфома внеузловой маргинальной зоны из слизистой оболочки, ассоциированной с лимфоидной тканью (MALT-лимфома) 9699/3
В-клеточная лимфома узловой маргинально зоны 9699/3
Фолликулярная лимфома 9690/3
Лимфома из клеток мантии 9673/3
Диффузная лимфома из крупных В-клеток 9680/3
Медиастиналиная (тимусная) лимфома из крупных В-клеток 9679/3
Интраваскулярная лимфома из крупных В-клеток 9680/3
Первичная эффузионная лимфома 9678/3
Лимфома[1]/лейкемия[2] Беркитта 9687/3[1] 9826/3[2]

B-клеточные пролифераты с неясными злокачественными свойствами

Лимфоматоидный грануломатоз	9766/1
Посттрансплантационные лимфопролиферативные нарушения, полиморфные	9970/1

Т-КЛЕТОЧНЫЕ и NK-КЛЕТОЧНЫЕ НЕОПЛАЗИИ

Неоплазии Т-клеточных предшественников

Лимфобластная лейкемия предшественников Т-клеток	9837/3
Лимфобластная лимфома из Т-клеточных предшественников	9729/3
Лимфома бластных NK-клеток **	9727/3

Неоплазии зрелых Т-клеток и NK-клеток

Т-клеточная пролимфоцитарная лейкемия	9834/3
Т-клеточная крупногранулярная лимфоцитарная Çлейкемия	9831/3
Агрессивная NK-клеточная лейкемия	9948/3
Лейкемия/лимфома зрелых Т-клеток	9827/3
Экстранодальная NK/T-клеточная лимфома, назальная форма	9719/3
Энтеропатическая Т-клеточная лимфома	9717/3
Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома	9716/3
Подкожная гиподермитоидная лимфома Т-клеток	9708/3
Грибовидный микоз	9700/3
Синдром Сезари	9701/3
Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома	9718/3
Периферическая Т-клеточная лимфома, неклассифицированная	9702/3
Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома	9705/3
Анапластическая крупноклеточная лимфома	9714/3

Т-клеточные пролифераты с неясными злокачественными свойствами

Лимфоматоидный папулез	9718/1

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

Лимфома Ходжкина с преимущественно нодулярными лимфоцитами	9659/3
Классическая лимфома Ходжкина	9650/3
Нодулярный склероз при классической лимфоме Ходжкина	9663/3
Богатая лимфоцитами классическая лимфома Ходжкина	9651/3
Классическая лимфома Ходжкина из смешанных клеток	9652/3
Бедная лимфоцитами классическая лимфома Ходжкина	9653/3

НЕОПЛАЗИИ ГИСТИОЦИТОВ И ДЕНДРИТНЫХ-КЛЕТОК

Макрофагальная/гистиоцитная неоплазия

Гистиоцитная саркома	9755/3

Неоплазии дендритных клеток

Гистиоцитоз клеток Лангерханса	9751/1
Саркома из клеток Лангерханса	9756/3
Саркома[1]/рак[2] из интердигитальных дендритных клеток	9757/3[1] 9757/1[2]
Саркома[1]/рак[2] из фолликулярных дендритных клеток	9758/3[1] 9758/1[2]
Неклассифицированная саркома из дендритных клеток	9757/3

МАСТОЦИТОЗ

Кожный мастоцитоз

Вялотекущий системный мастоцитоз	9741/7
Системный мастоцитоз с клональным гематологическим заболеванием не тучных клеток	9741/3
Агрессивный системный мастоцитоз	9741/3
Лейкемия тучных клеток	9742/3
Саркома из тучных клеток	9740/3
Внекожная мастоцитома	9740/1

* Морфологический код международной классификации болезней (ICD-O), третье издание. Код прогноза /3 для злокачественных опухолей и /1 для поражений с низкими или неясными злокачественными свойствами.

** Неоплазия невыясненного происхождения и на стадии дифференцировки

4. Характеристики и основные изменения классификации ВОЗ.

Характеристики классификации ВОЗ и ее главные отличия от классификации FAB могут быть сведены к десяти основным положениям, представленным в таблице 1-3. Классификация ВОЗ содержит новые положения об опухолях крови, пункты 1, 2 и 10. Кроме того, отдельным пунктом в классификацию включены неясные к настоящему времени заболевания. Все это позволяет легко установить и систематизировать заболевание.

Однако поправки, касающиеся изменений общего представления о болезни, а также внесение дополнительных пунктов в классификацию не всегда принимаются гематологами единодушно, поэтому некоторые такие поправки должны будут обсуждаться в дальнейшем. В этой классификации ВОЗ, которая согласована с существующей классификацией FAB, основное внимание уделено происхождению опухолей и их генетической диагностике, и именно она будет теперь широко использоваться. В одном из пунктов этой классификации содержатся сведения о том, применялась ли химиотерапия в лечении болезни или нет. Поэтому при использовании классификации ВОЗ следует обратить внимание на то, чтобы в диагнозе была отражена история болезни. Кроме того, поскольку в качестве диагностических критериев используются результаты разнообразных молекулярных, клеточных и генетических исследований, следует обращать особое внимание на достоверность получаемых данных. Например, следует проверять, включены ли такие данные в диагноз или нет, % клонов с хромосомной аберрацией, число циклов ПЦР и наличие или отсутсвие подтверждающей пробы с двумя или более энзимами при Саузерн-блоттинге.

Характеристики и основные изменения классификации ВОЗ

1. Объединение лейкемий и лимфом
2. Объединение морфологии клетки и генной диагностики
3. Инициатива гематологов
4. 20% бластных клеток как граница между ОМЛ и рефракторной анемией с избытком бластов (РАИБ)
5. Ятрогенные ОМЛ объединены в отдельную группу
6. Введение пункта о МДС/МРО
7. Неиспользование L1, L2 и L3 в ОЛЛ
8. Совместное использование дифференциации и классификации острых/хронических лимфом
9. Введение пункта о лимфомах, связанных с иммунологическими аномалиями
10. Сведения о происхождении опухолевых клеток

770

Рис. I-3. Характеристики и основные изменения классификации ВОЗ.

5. Хромосомные аберрации при лейкемиях.

В конце 1960-х Новелл и Хангерфорд обнаружили мелкие хромосомы в делящихся клетках периферической крови у пациента с хронической миелоидной лейкемией.[9)] Поскольку такая хромосомная аномалия чаще всего обнаруживалась при этом типе лейкемий, ее начали использовать в качестве специфического критерия при диагностике лейкемий. При острой лейкемии эта аномалия не отмечалась. Однако при помощи метода окраски хромосом хинокрином, разработанного в 1969 году, было обнаружено, что при некоторых типах острой лейкемии часто отмечались транслокации хромосом 9;22, 8;21, 8;14 и 15;17.

После того, как К. Кроче в 1979 году идентифицировал ген IgH, был выяснен механизм транслокации и структурных изменений в генах, индуцированных транслокацией, а также механизм увеличения количества иммуноглобулинов при лимфоцитарных неоплазиях. С другой стороны, в ходе непрерывных исследований по хромосомным транслокациям в точках перелома перемещенных участков хромосом были обнаружены конкретные гены. В 1990-х при изучении миелоидных новообразований были обнаружены гены myl (PML) и aml-1 (AML1). В результате исследований хромосомных аберраций при гематопоэтических опухолях было установлено, что между хромососмными аберрациями и клиническим диагнозом существует тесная связь (Рис. 1-4). Также были установлены наиболее часто перемещеаемые гены ("горячие точки") (например, гены IgH and IgL и гены T-клеточных рецепторов TCR-α, -β, -γ, -δ в лимфоцитарном ряду, 11q23, 12p13, 21q22, и т. д. в миелоидном ряду). Кроме того, стало очевидно, что в результате хромосомной транслокации образуются два типа продуктов генов: «качественно измененные химерные белки» и «избыточные первичные белки, продуцируемые генами» (Рис. 1-8). Было установлено, что при «нормальном кариотипе» существуют скрытые транслокации, которые были исследованы стандартным методомом G-бэндинга.

При детальном исследовании при помощи техники FISH (флуоресцентная гибридизация in situ) были обнаружены такие минорные клоны как –7, -13 и +12 и выявлены случаи с различными генетическими аномалиями.

Рис. I-4. Частота случаев со специфичекой хромосомной аберрацией при гематологических заболеваниях.

Хроническая миелоидная лейкемия	транслокация 9;22 *	98%
Лимфома Беркитта	транслокация 8;14 *	90
Острая полимиелоцитная лейкемия (M3)	транслокация 15;17 *	75
Острая миеломоноцитная лейкемия (M4eo)	инверсия (16)	75
T-клеточная лимфома лейкемия (T-PLL)	инверсия (14)	63
Фолликулярная лимфома	транслокация 14;18	45
Острая миелоидная лейкемия (M2)	тринслокация 8;21	30
Острая лимфобластная лейкемия (L1, L2)	транслокация 9;22	30

*(В том числе подтипы)

770

Базовая информация: Хромосомная аберрация при лейкемии (p89)
Подробная информация: Скрытая транслокация (p90)

Рис. I-5. Специфичекие хромосомные аберрации и соответствующие гены при гематологических заболеваниях.

Заболевание (Классификация ВОЗ)	Хромосомные аберрации и связанные с ними гены
1. Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) Хроническая миелоидная лейкемия	 t(9;22)(q34;q11)(c-ABL/BCR)
2. Миелодиспластические и миелопролиферативные заболевания (МДЗ/МРЗ) Хроническая миеломоноцитная лейкемия	 -7/7q-, +8, 12p т.д..
3. Миелопластический синдром (МДС) Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией (РЦМД) Рефрактерная анемия с избытком бластных клеток (РАИБ-2) del (5q)-связанный МДС	 -5, -7, +8, неопределенная транслокация и т.д. -5, -7, +8, неопределенная транслокация и т.д. del(5q)
4. Острая миелоидная лейкемия (ОМЛ) Специфические хромосомные аберрации, связанные с ОМЛ ОМЛ с мультилинейной дисплазией Ятрогенные ОМЛ/МДС Связанные с алкилирующим агентом Связанные с ингибитором топоизомеразы II AML, не входящие в иные группы Острая лейкемия невыясненного происхождения	 t(8 ; 21)(q22;q22)(AML/ETO), inv(16)(p13q2) (MYH11/CBF β) t(15;17)(q22;q11)(PML/RAR α) [подтип t(11;17)(q23;q21), t(5;17)(q32;q12)], 11q23(MLL) аномалия [t(6 ; 11)(q27 ; q23) (AF6/MLL), t(9 ; 11)(p22 ; q23) (AF9/MLL)] 5q-, 7q-, +8, +9, 11q-, inv(3)(q21q26) etc. 5 q-, q-, неопределенная транслокация, и т.д.. 11q23(MLL) аномалия, t(8;21), t(3;21)(q26;q22), inv(16), t(15;17) t(6 ; 9)(p21;q34)(DEK/CAN9, t(7;11)(p15;p15) (NuP98/HOXA9) t(6;11)(q27;q23), t(4;11)(q21;q23), t(9;22)(q34;q11) и т.д.
5. Неоплазии предшественников B- и T-клеток Лимфобластная лейкемия/лимфома из предшественников B-клеток Лимфобластная лейкемия/лимфома из предшественников T-клеток	 t(9 ; 22)(q34 ; q11.2)(c-ABL/BCR), 11q23(MLL), транслокации t(12;21)(p13;q22) (TEL/AML1), t(1 ; 19)(q23 ; p13.3)(PBX/E2A), гиподиплоидная, гипердиплоидная (>50) t(1;7)(p34;q34)(LCK/TCR β), t(1;14)(p34;q11)(TAL1/TCR δ) t(7;9)(q34;q34)(TCR β /TAL2), t(7;19)(q34;p13)(TCR β /LYL1) t(8;14)(q24;q11)(c-MYC/TCR α), t(10;14)(q24;q11)(HOX11/TCR δ) t(11;14)(p13;q11)(RBTN2/TCR δ), t(11;14)(p15;q11)(RBTN1/TCR δ)
6. Неоплазия зрелых B-клеток Хроническая лимфоцитная лейкемия Лимфобластоцитоидная лимфома/Макроглобулинемия Вальденстрома Плазмацитарные опухоли Плазмацитарная миелома лимфома MALT l Фолликулярная лимфома Лимфома клеток мантии Диффузная крупноклеточная лимфома Лимфома Беркитта	 +12, del(13q14) t(9 ; 14)(p13;q32)(PAX5/lgH) Включают в себя транслокация 14q32(lgH), del(13q14), и т.д. +3, 5(11;18)(q21;q21)(AP12/MALT1) t(14;18)(q32;q21)(lgH/BCL2), 17p-(TP53), 3q27(BCL6), и т.д. [подтип t (2;18)(p12;q21), t(18;22)(q21;q11)] t(11;14)(q13;q32)(CYCLIN D1/lgH), 17 p-(TP53), +12, del(13q14) и т.д. t(14;18)(q32;q21), t(3;14)(q27;q32)(BCL6/lgH) t(8;14)(q24 ; q32)(c-MYC/lgH) [подтип t(2;8)(p12;q24), t(8;22)(q24;q11)]
7. Неоплазии зрелых T-клеток и NK-клеток Лимфоцитная лейкемия пре-T-клеток Аггрессивная NK-клеточная лейкемия Лейкемия зрелых T-клеток Экстранодальная NK/T-клеточная лимфома Ангиоиммунобластная T-клеточная лимфома Анапластическая крупноклеточная лимфома	 inv(14)(q11q32)(TCR α・β /TCL16), 8p12, 8q12(ATM) del(6)(q21q25) и т.д.. 14q32(TCL1・TCL16), в том числе осложненные аномалии +3, –X del(6)(q21q25), и т.д. +3, +5, +X, и т.д. t(2 ; 5)(p23 ; q35)(ALK/NPM)[подтип t (1 ; 2)(q25; p23)(TPM3/ALK), inv(2)(p23q35)(ALK/ATIC), t(2 ; 3)(p23 ; q35)(TFG/ALK)]

770

6. Генные аномалии при лейкемиях.

Методики молекулярной диагностики при лейкемии (I)

1. Саузерн-блоттинг:
   BCR, BCL-2, MLL, TCR
   lgH, lgL
2. Нозерн-блоттинг:
   BCR, BCL-1, TCR, lgH
3. ПЦР: PML, BCR-2
4. ОТ-ПЦР: ABL-BCR, PML-RARA
5. ПЦР-КПОЦ: p53, RB

(КПОЦ: конформционный полиморфизм отдельных цепей ДНК)

6. Гибридизация с олигонуклеотидами:
   RAS, MYC

770

Методики молекулярной диагностики при лейкемии (II)

7. Электрофорез в пульсирующем поле: BCR, MYC
8. Точечная блот-гибридизация: RAS, MYC
9. Трансфекция: (in vivo, in vitro) ДНК из лейкемических клеток
10. FISH : ABL, AML-1, MLL
11. Иммуноблоттинг; p53, BCL-2
12. Иммуноблоттинг:
    APL-RARA, BCR-ABL

770

Рис. I-6 и.Рис. I-7: Методики молекулярной диагностики при лейкемии (I) и ((II)

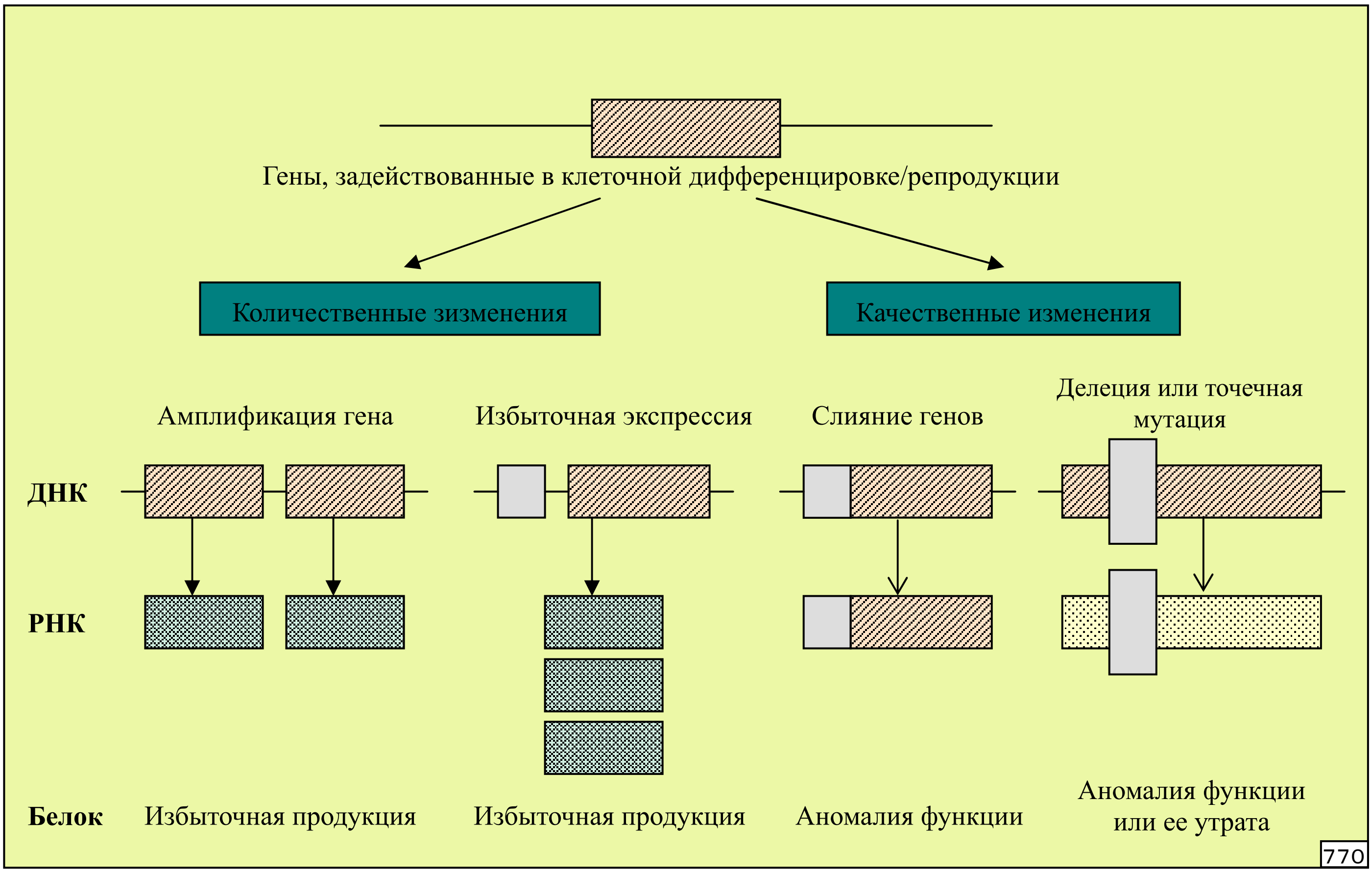


Рис. I-8. Генные аномалии при гематопоэтических неоплазиях.

Подробная информация: Гибридный ген, который может быть обнаружен у физически нормальных людей (p90)

7. Методика флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) –морфология и хромосома + ген.

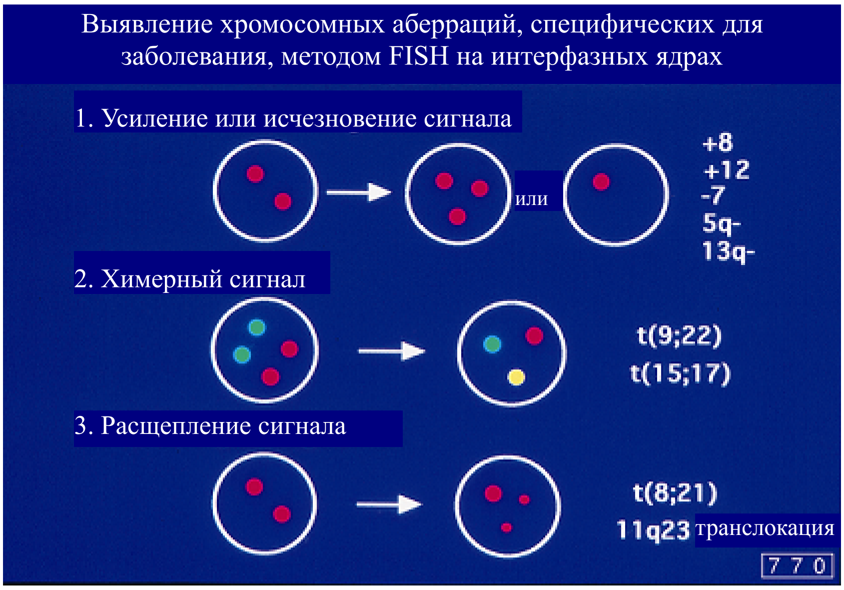


Рис. I-9. Выявление аберраций методом FISH на интерфазных ядрах.

Рис. I-10. Применение FISH и возможные зонды.

I. Зонды для окрашивания целых хромосом

1. Распознавание конкретных хромосом
   a) Определение маркерных хромосом, которые не идентифицируются методикой G-бэндинга
   b) Помощь в определении позиции гена
2. Выявление транслокации или отсутствия хромосомы
   * Оценка полученной дозы радиации на интерфазном ядре

II. Зонды, специфические к центромерам

1. Выявление клеток опухолей с нарушенным числом хромосом
   Миелодиспластический синдром (MDS)-5, -7
   Хроническая лимфоцитарная лейкемия (ХЛЛ) +12
   Ангиоиммунобластная лимфаденопатия (ALLD) +3, +5 +X
2. Выявление остаточных лейкемических клеток после пересадки костного мозга
   Y-хромосома
   при лейкемии/MDS
3. Проверка принадлежности к клеточной линии

III. Зонды для раковых генов

1. Демонстрация специфической транслокации генов
   транслокация 9;22, транслокация 15;17, транслокация 8;21, транслокация 14;18, транслокация 11q23
2. Демонстрация делеции конкретных генов
   ген RB, ген IRF1
3. Выявление остаточных лейкемических клеток
   Определение эффективности терапии

IV. Сочетание окрашивания целых хромосом с зондами, специфичными к определенным генам

1. Выяснение механизма транслокации хромосом
2. Амплификация специфических генов

V. Комбинация зондов, специфичных к центромерам и раковым генам

Повышение чувствительности выявления остаточных лейкемических клеток

Рис. I-11. FISH для диагностики лейкемий.

Тип	Хромосомная аберрация	Генная аберрация	Наличие аналитического набора (+) / Возможное тестирование по контрасту (O)
ХМЛ или Ph^{+}-ОЛЛ	t(9;22)(q34;q11)	M-BCR/ABL или m-BCR/ABL	O
AML M2	t(8;21)(q22;q22)	MTG8/AML1	O
AML M3	t(15;17)(q22;q11)	PML/RAR α	O
AML M4Eo	inv(16)(p13q22)	MYH11/CBFB	O
AML	t(16;21)(p11;q22)	FUS/ERG	+
MDS или кризис CML	t(3;21)(q26;q22)	EVI1/AML1	+
Младенческая B-ALL	t(12;21)(p13;q22)	TEL/AML1	O
B-ALL	t(8; 4)(q24;q32)	MYC/lgH	O
B-ALL	t(11;14)(q13;q32)	BCL1/lgH	O
B-ALL	t(14;18)(q32;q21)	lgH/BCL2	O

770

8. Сравнение хромосомного и генного анализа.

Рис. I-12. Сравнение хромосомного и генного способов анализа.

	Хромосома	Методика FISH (интерфазное ядро)	ОТ-ПЦР
Число клеток, нужное для анализа	10^7 или больше	500 или больше	10^6 или больше
Время, нужное для анализа	2~4 недели	2~3 дня	Около 6 часов
Чувствительность	5%	Около 1~5 %	Около 10^{-5}~10^{-12}
Адаптация к MRD-анализу	Не адаптируется	Плохо адаптируется	Адаптируется
Клеки, учитываемые при анализе	Делящиеся клетки	Все клетки	Клетки, экспрессирующие иРНК
Стоимость анализа	Умеренная	Высокая	Несколько высокая
Оптимальное время для анализа	Первое обследование, рецидив (явный)	Наблюдение после лечения	Наблюдение после лечения

770

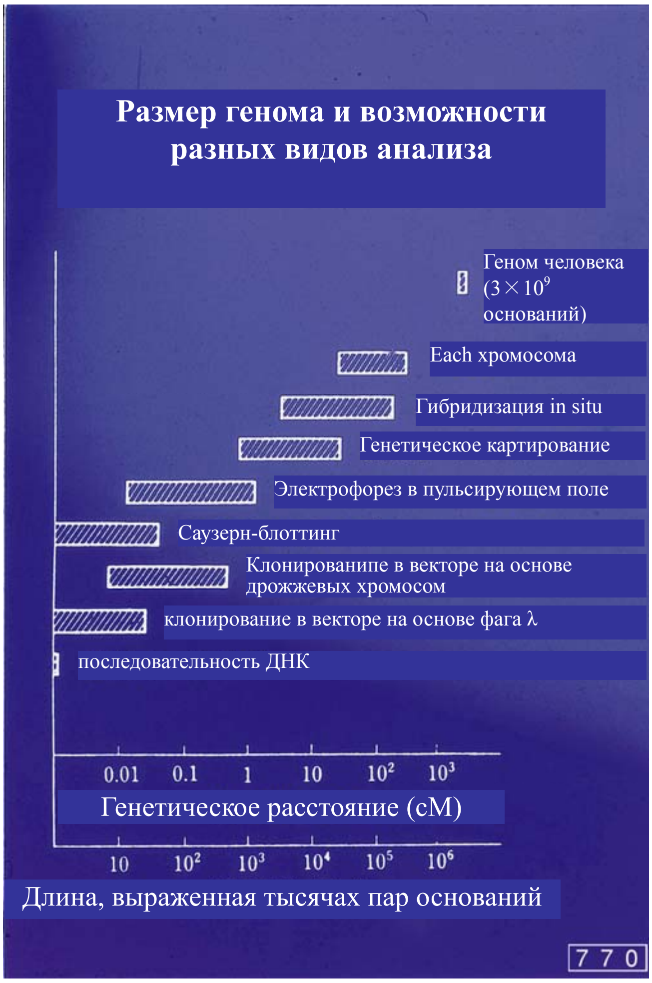


Рис. I-13. Размеры геномов и возможности разных анализов.

Глава II. Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ).

1. Хроническая миелогенная лейкемия.
2. Хроническая нейтрофильная лейкемия.
3. Хроническая эозинофильная лейкемия/гиперэозинофильный синдром.
4. Истинная полицитемия.
5. Хронический идиопатический миелофиброз.
6. Эссенциальная тромбоцитемия.
7. Хронические миелопролиферативные заболевания, неклассифицированные.

1. Хроническая миелогенная лейкемия (ХМЛ).

Краткая характеристика лейкемий с транслокацией 9;22

1. Мелкая хромосома (позже названная филадельфийской хромосомой) была открыта в метафазных клетках пациентов с ХМЛ (Nowell & Hungerford, 1960).
2. Взаимная транслокация хромосом 9;22 была продемонстрирована с помощью хинакрина (Rowley, 1973).
3. Точка перелома на хромосоме 22 была кластрирована в пределах 5,8 тысяч оснований (bcr) (Groffen, 1984).
4. Был оределен полный размер гена BCR (1988).
5. Методика ОТ-ПЦР обеспечила быструю и точную диагностику (Kawasaki, 1988).
6. Трансгенные мыши, представляющие собой аналоги человеческой ХМЛ и ОЛЛ, были получены внесением химерного гена BCR-ABL в вектор и трансплантацией костного мозга (Daley, 1990).
7. Разработан метод флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) (Gray et al., 1990).
8. Разработан ингибитор тирозинкиназы ABL (ST1571) и продемонстрирована его эффективность (Druker, 2001).

770

Рис. II-1. Общая характеристика лейкемии с транслокацией 9;22.

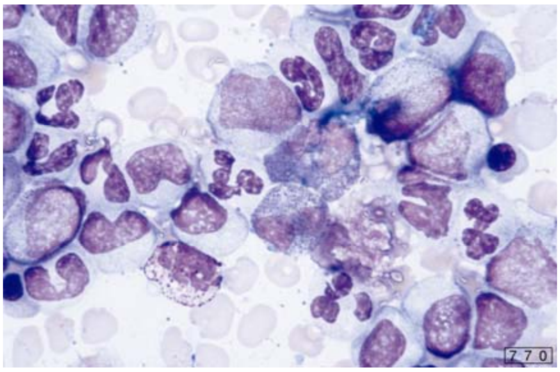


Рис. II-2. Клетки костного мозга при хронической миелогенной лейкемии.
Можно видеть каждую стадию созревания клеток с преобладанием гранулоцитарного ряда.

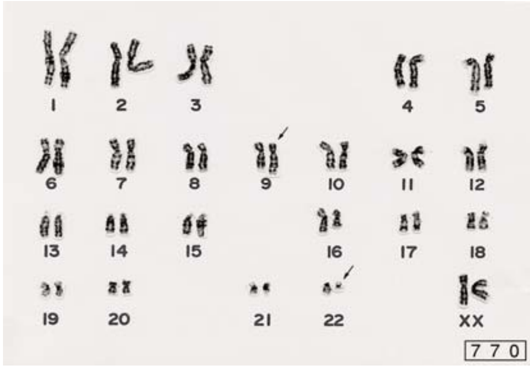


Рис. II-3. Транслокация 9;22.
Первая транслокация, выявленная в качестве хромосомной аберрации, специфической для заболевания.

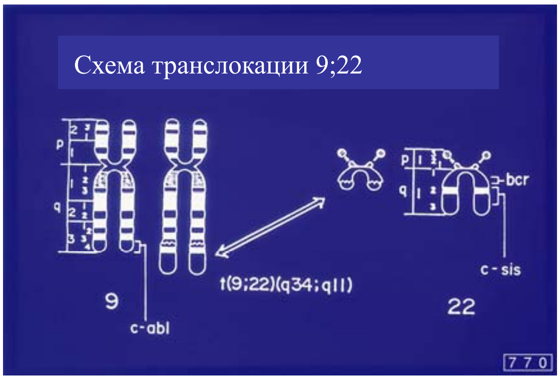


Рис. II-4. Схема транслокации 9;22.
Взаимная транслокация гена c-ABL в участке q34 на хромосоме № 9 и гена BCR на участке q11 хромосомы 22 .

Рис. II-5. Молекулярно-биологические изменения при транслокации 9;22.
Верх: Размеры иРНК и белка с генов ABL и BCR в нормальных клетках
Середина и низ: Размеры химерных иРНК и химерного белка при ph'$^{+}$-ХМЛ и ph'$^{+}$-ОЛЛ.

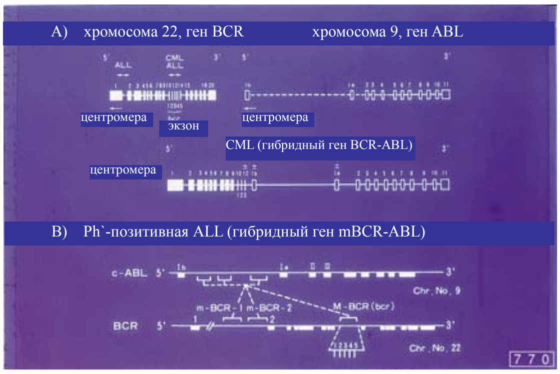


Рис. II-6. Генная карта при Ph-положительной лейкемии.
A) ген BCR, ген ABL
B) гибридный ген BCR-ABL, CML (M-BCR) и ALL breakpoint

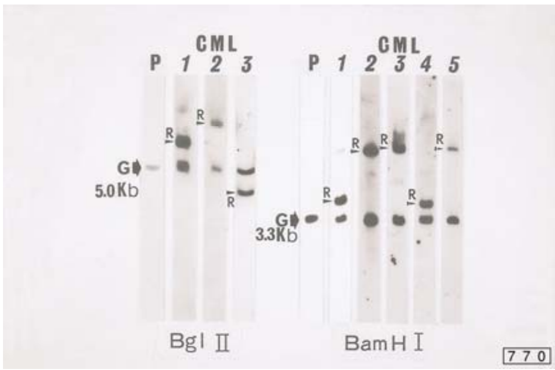


Рис. II-7. Перестройка гена BCR при ХМЛ.
G: исходная линия, R: линия при перестройке.
Вдобавок к G-линиям при CML можно наблюдать R-линии.

Подробная информация: Анализ на основе FISH при на комплексе, возникшем при транслокации 9;22 (p91)
Подробная информация: Разлом в гене BCR при CML, 100 случаев (p92)

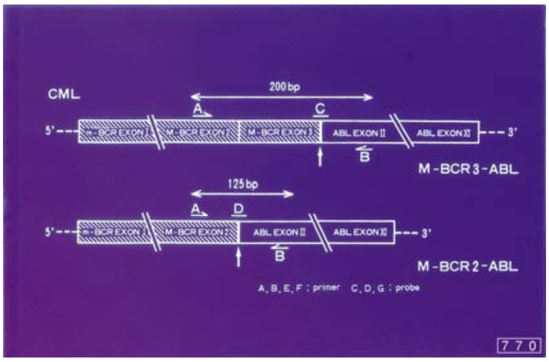


Рис. II-8. Выявление химерного гена при ХМЛ методом ПЦР.
Слияние между BCR (экзон 3) и ABL (экзон 2) (b3a2) (вверху) или BCR (экзон 2) и ABL (экзон 2) (b2a2).

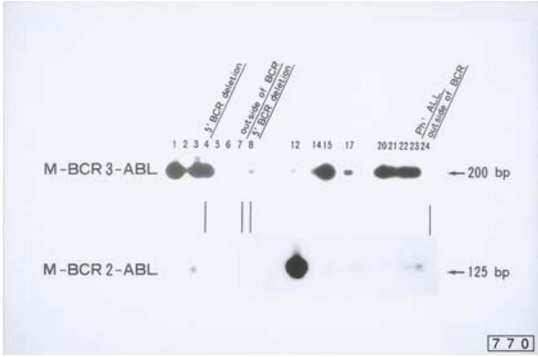


Рис. II-9. Примеры M-BCR3-ABL (200 пар оснований) и M-BCR2-ABL (125 пар оснований), выявленных при ХМЛ.

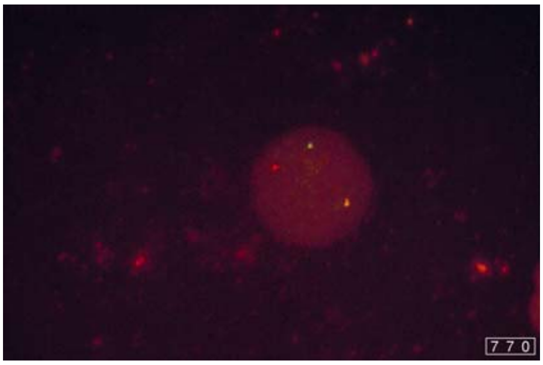


Рис. II-10. Выявление транслоцированных хромосом при ХМЛ методом FISH.
При маркировании генов BCR и ABL зеленым и красным, соответственно, транслоцированные хромосомы можно выявить по желтому сигналу (в направлении на 4 часа).

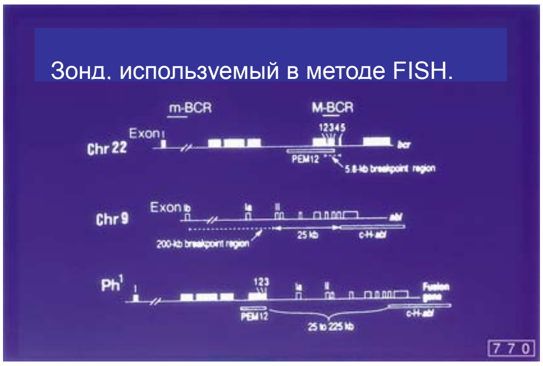


Рис. II-11. Позиция зонда, используемого в методе FISH.
Зонд PEM 12 на 5'-конце длиной 5,5 тысяч оснований, включающем в себя участок разлома bcr, и зонд на C-H-abl на 3'-конце длиной 200 тясяч оснований с участком разлома используются для хромосом 22 и 9, соответственно.

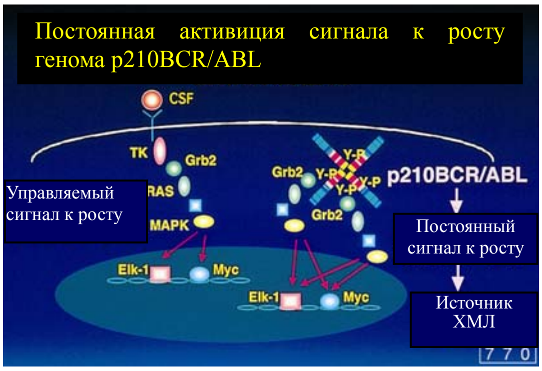


Рис. II-12. Постоянная активация сигнала к росту геном p210BCR/ABL.
(С любезного разрешения д-ра Хирокаи Хонды, Аспирантская медицинская школа, Университет Хиросимы)

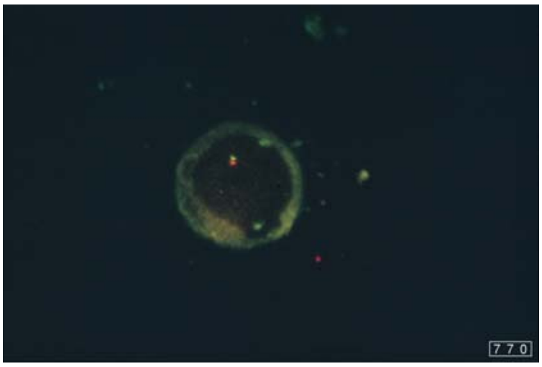


Рис. II-13. Одновременное применение FISH иимунноокрашивания.
Выявление ХМЛ иммуноокрашиванием (цитоплазма, белок P210) и методом FISH (внутриядерно: сигнал от ph^1 в направлении на 12 ч (красный цвет - ABL, зеленый - BCR-).

Базовая информация: Морфология клеток при острой трансформации в ХМЛ (p92)
Детальная информация: Клинический тип и морфология лейкемических клеток при острой трансформации в ХМЛ (p93)
Детальная инфлормация: Клональные изменения в ХМЛ при острой трансформации (p93).

Глава III. Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания (МДЗ/МПЗ)

1. Хроническая миеломоноцитарная лейкемия.
2. Нетипичная хроническая миелоидная лейкемия.
3. Юношеская миеломоноцитарная лейкемия.
4. Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, неклассифицированные.

1. Хроническая миеломоноцитарная лейкемия (ХММЛ).

По классификации FAB, ХММЛ относится к группе МДС, к данной группе она отнесена по классификации ВОЗ. Кроме того, она подразделена на ХММЛ-1 и ХММЛ-2. Считается, что ее следует классифицировать как ХММЛ с эозинофилией, когда содержание эозинофилов в периферической крови достигает $1,5\times10^9$/л. Таким образом, выделяют три типа ХММЛ: ХММЛ-1, ХММЛ-2, ХММЛ-1 с эозинофилией и ХММЛ-2 с эозинофилией.

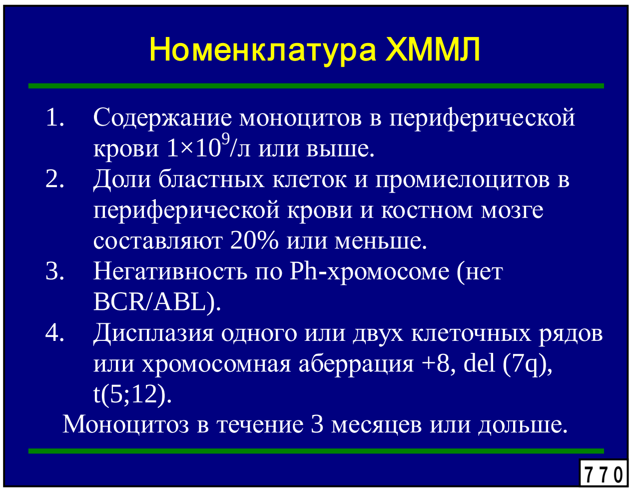


Рис. III-1. Номенклатура ХММЛ.

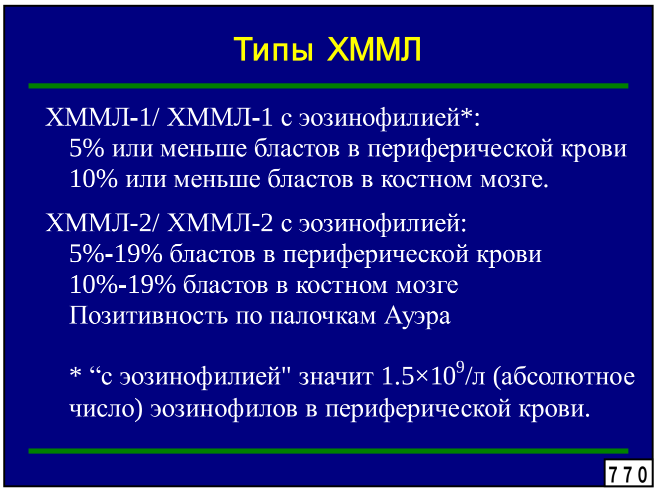


Рис. III-2. Типы ХММЛ.

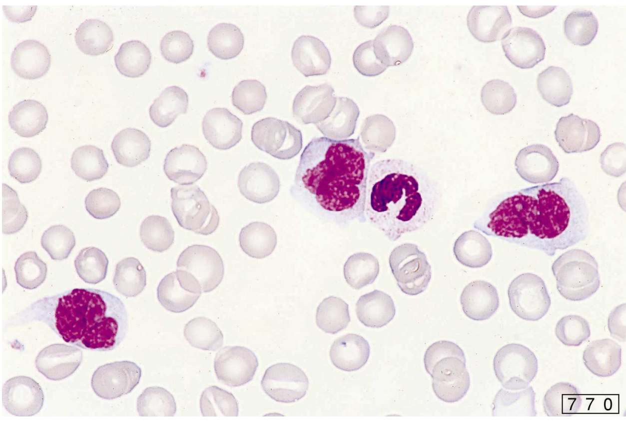


Рис. III-3.ХММЛ-1.
(С любезного разрешения д-ра Масао Томонаги, Аспирантская школа медицинских наук, Университет Нагасаки)

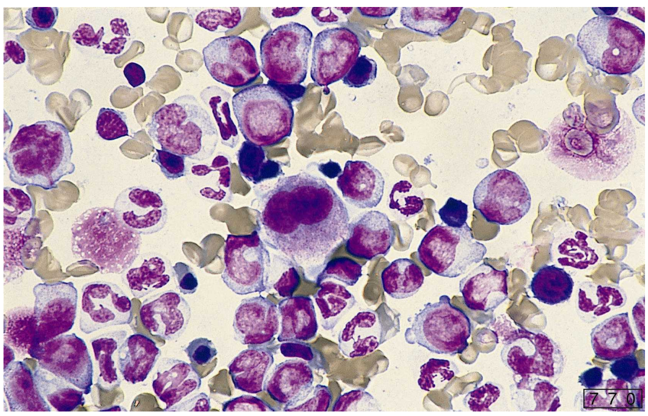


Рис. III-4. Клетки костного мозга при ХММЛ-1.
С любезного разрешения д-ра Масао Томонаги, Аспирантская школа медицинских наук, Университет Нагасаки)

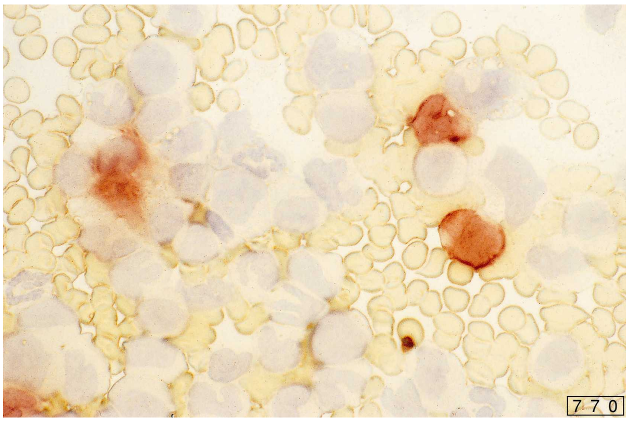


Рис. III-5. Костный мозг при ХММЛ-2 (Двойное окрашивание на эстеразу/бутиратом).

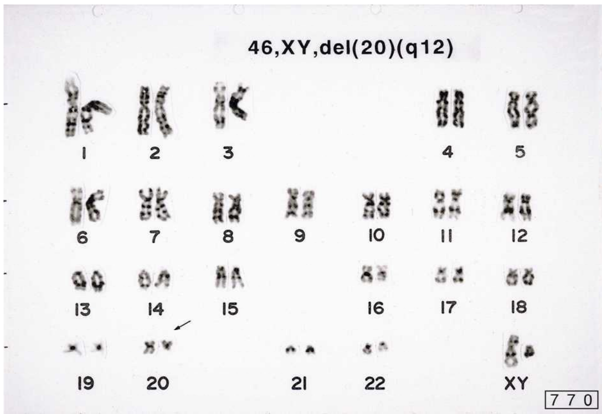


Рис. III-6. Хромосомные аберрации при ХММЛ-1.

2. Нетипичная хроническая миелоидная лейкемия.

При нетипичной ХМЛ по классификации ВОЗ наблюдаются миелопролиферативные и миелодиспластические проявления, и она должна соответствовать критериям рис. III-7. Из 100 случаев Ph-позитивной ХМЛ в возрасте 70-80 лет один или два относятся к нетипичной ХМЛ. Иногда наблюдается спленомегалия

Номенклатура нетипичной ХМЛ

1. Увеличение уровня лейкоцитов, в том числе незрелых гранулоцитов.
2. Значительная гранулоцитарная дисплазия.
3. 10% или больше незрелых гранулоцитов.
4. Негативность по Ph-хромосоме и BCR/ABL.
5. Нет увеличения уровня базофилов.
6. Нет увеличения уровня моноцитов свыше 10%.
7. Гипергранулопоэз в костном мозге (можно видеть дисплазию эритробластного/ мегакариоцитарного рядов).
8. Менее 20% бластных клеток в периферической крови.

770

Рис. III-7. Номенклатура нетипичной ХМЛ.

3. Юношеская миеломоноцитарная лейкемия.

В дополнение к пунктам 1,2 и 3 в "Критериях ХММЛ", приведенных на предыдущей странице, эта лейкемия имеет 2 или больше характеристик по п. 4, что включает в себя увеличение HbF, хромосомные аберрации, уровень незрелых гранулоцитов более 10×10^9 г/л, чувствительность клеток-предшественниц к фактору стимуляции колоний гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF).

4. Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, не классифицируемые.

Номенклатура неклассифицированных МДЗ/МПЗ

1. В периферической крови и костном мозге не более 20% бластных клеток с признаками МДЗ.
2. С другой стороны, имеются признаки МПЗ (например, 600×10^9/л, 13×10^9/л лейкоцитов).
3. Они никогда не диагностируются как хронические миелопролиферативные заболевания или МДЗ, и их никогда не лечат цитотоксическими препаратами и гематопоэтическими факторами роста.

770

Рис. III-8. Номенклатура неклассифицированных МДЗ/МПЗ.

Глава IV. Миелодиспластические синдромы (МДС).

1. Рефрактерная анемия (РА).
2. Рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами (РАКС).
3. Рефрактерная цитопения с мультилинеарной дисплазией (РЦМД).
4. Рефрактерная цитопения с мультилинеарной дисплазией и кольцевидными сидеробластами (РЦМД-КС).
5. Рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ):
   РАИБ-1,
   РАИБ-2.
6. Миелодиспластические синдромы, не классифицируемые (МДС-НК).
7. Миелодиспластические синдромы, ассоциированные с del(5q).

Заболевания 3 и 4 добавлены к общепринятым миелодиспластическим синдромам, чтобы определить случаи с выраженной цитопенией. Кроме того, РАИБ разделены на два типа, РАИБ-1 и РАИБ-2, на основании наличия бластных клеток в периферической крови и костном мозге или позитивности по палочкам Ауэра.

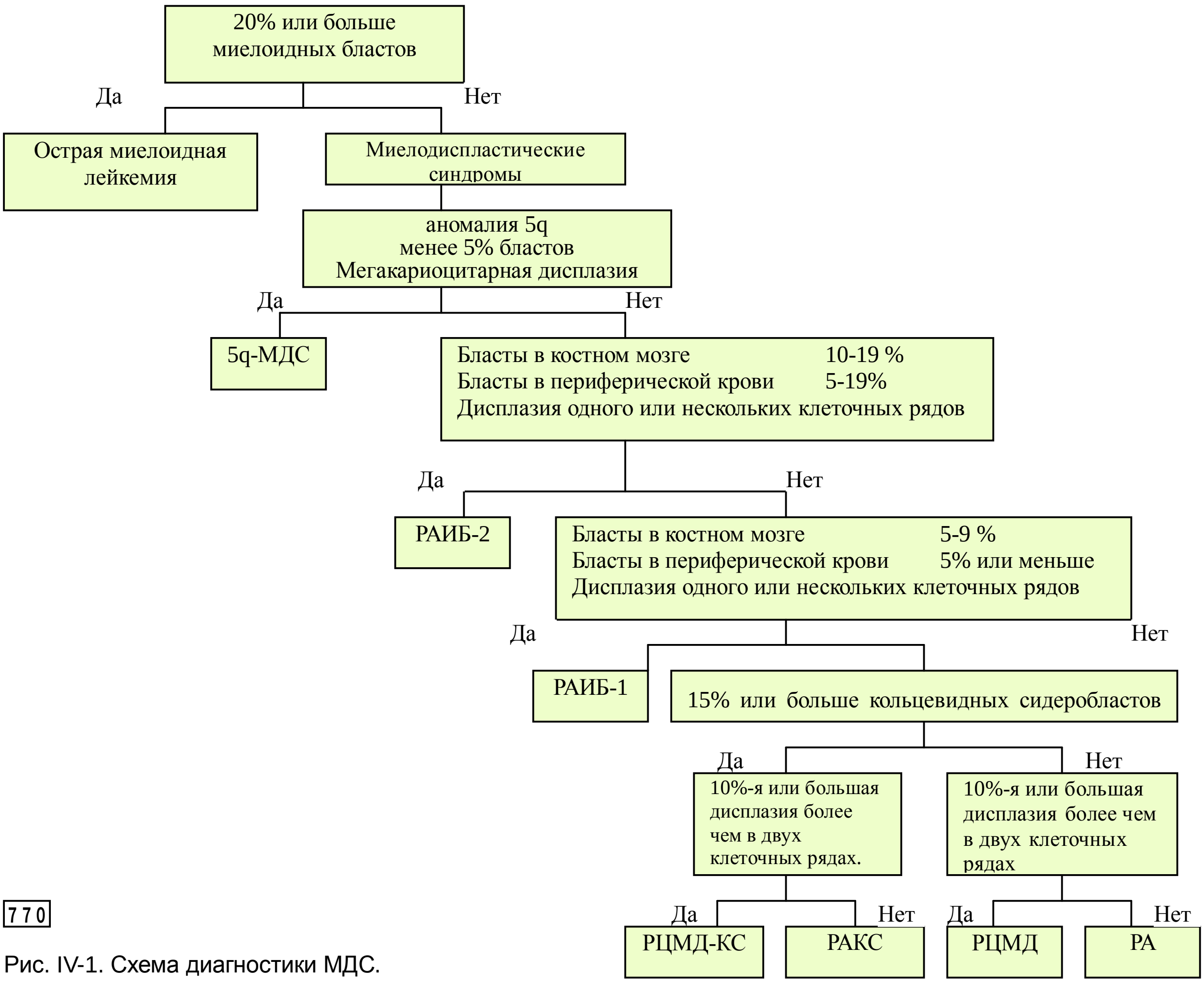


Рис. IV-1. Схема диагностики МДС.

МДС (1)

Тип заболевания	Наблюдения в периферической крови	Наблюдения в костном мозге
Рефрактерная анемия (РА)	Анемия; бластов нет	Дисплазия только у эритробластов; 5% или меньше бластов; 15% или меньше сидеробластов
Рефрактериная анемия с кольцевидными сидеробластами (РАКС)	Анемия; бластов нет	Дисплазия только у эритробластов; 5% или меньше бластов; 15% или меньше сидеробластов
Рефрактерная цитопения с мультилинеарной дисплазией (РЦМД)	Цитопения двух-трех клеточных рядов; бластов нет; палочек Ауэра нет; абсолютное число моноцитов 1×10^9/л или меньше	Дисплазия от 10% и больше в 2-3 клеточных рядах; бластов 5% или меньше; палочек Ауэра нет; сидеробластов 15% или меньше
Рефрактерная цитопения с мультилинеарной дисплазией и кольцевидными сидеробластами (РЦМД-КС)	Цитопения двух-трех клеточных рядов; бластов нет; палочек Ауэра нет; абсолютное число моноцитов 1×10^9/л или меньше	Дисплазия от 10% и больше в 2-3 клеточных рядах; бластов 5% или меньше; палочек Ауэра нет; сидеробластов более 15%

770

Рис. IV-2. Критерии МДС (1).

МДС (2)

Тип заболевания	Наблюдения в периферической крови	Наблюдения в костном мозге
Рефрактерная анемия типа 1 с избытком бластов (РАИБ-1)	Цитопения; бластов 5% или меньше; палочек Ауэра нет; абсолютное число моноцитов 1×10^9/л или меньше	Дисплазия только у эритробластов; бластов от 5% до 9%; палочек Ауэра нет
Рефрактерная анемия типа 2 с избытком бластов (РАИБ-2)	Цитопения; бластов от 5% до 19%; палочек Ауэра нет; абсолютное число моноцитов 1×10^9/л или меньше	Дисплазия только у эритробластов; бластов от 10% до 19%; палочек Ауэра нет
Неклассифицированный миелодиспластический синдром (МДС-Н)	Цитопения; Геммула; палочек Ауэра нет	Дисплазия только у эритробластов; бластов от 10% до 19%; палочек Ауэра нет
МДС, ассоциированный с изолированной del (5q)	Анемия, бластов 5% или меньше; нормальный или увеличенный уровень тромбоцитов	Избыток мегакариоцитов; бластов 5% или меньше, палочек Ауэра нет; аномалии кариотипа только в форме 5q-

770

Рис. IV-3. Критерии МДС (2).

Рис. IV-4. Морфологические аномалии при МДС.

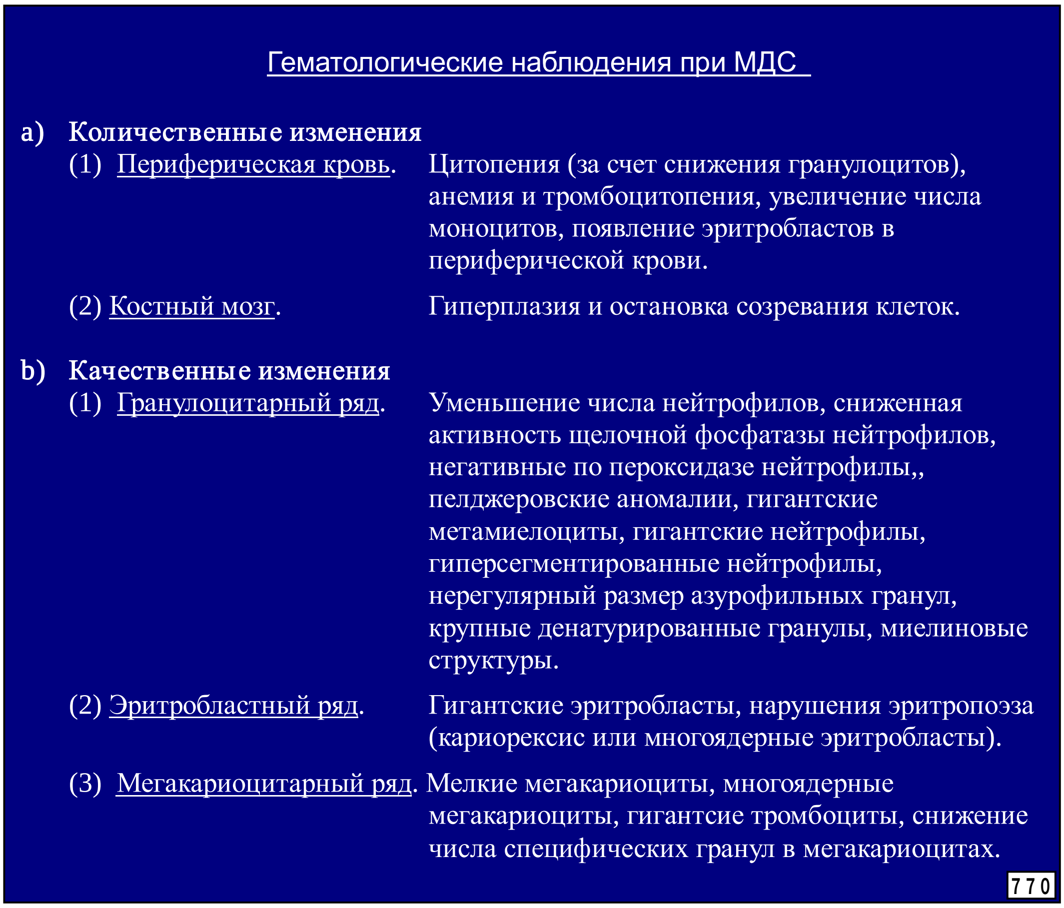


Рис. IV-5. Морфологические аномалии при МДС (с разбивкой по клеточным рядам).

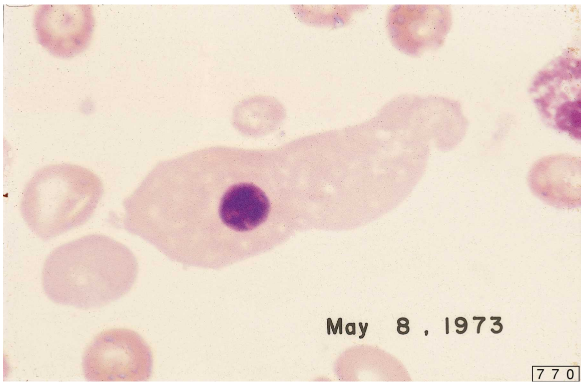


Рис. IV-6. Эритроцит при МДС.
Эритробласт с обширной цитоплазмой.

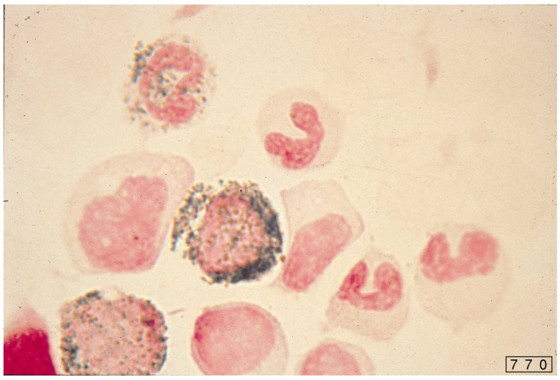


Рис. IV-7. Окраска на пероксидазу при МДС.
Негативные по пероксидазе нейтрофилы..

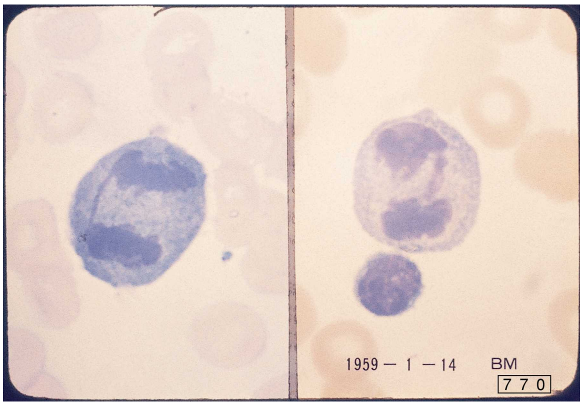


Рис. IV-8. Образование ядерных мостиков.
Образование ядерных мостиков у эритробластов за восемь лет до начала лейкемии.

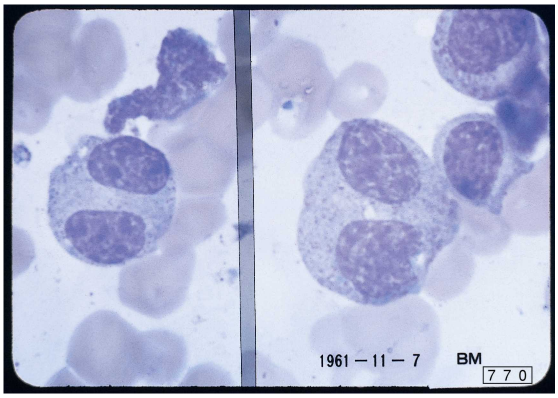


Рис. IV-9. Незрелые двуядерные гранулоциты.
Незрелые двуядерные гранулоциты, выявленные за 6 лет до начала лейкемии.

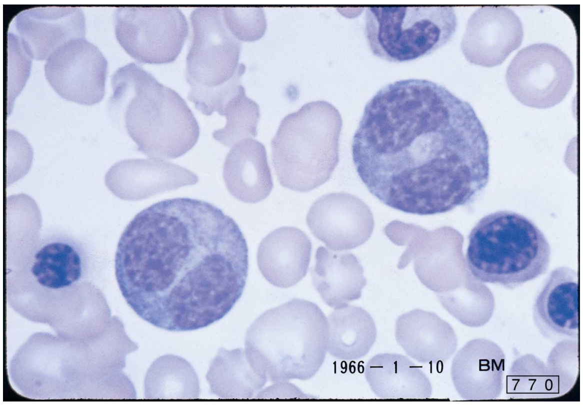


Рис. IV-10. Незрелые двуядерные гранулоциты.
Незрелые двуядерные гранулоциты, наблюдаемые за год до начала лейкемии. Это тот же случай, что и на рис. IV-9, причем число аномальных клеток возросло – до двух в поле зрения.

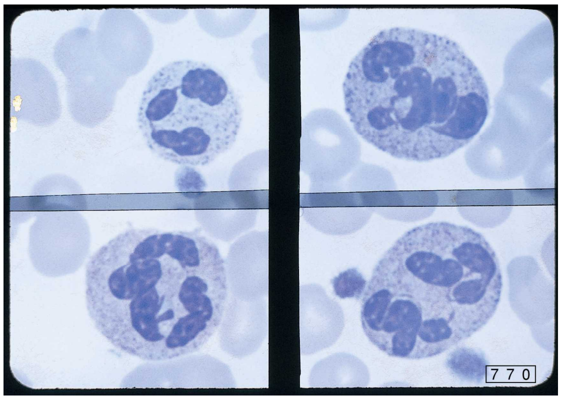


Рис. IV-11. Крупные нейтрофилы.
Крупные нейтрофилы, наблюдаемые в периферической крови. Нормальный нейтрофил находится вверху слева, тогда как остальные имеют сдвоенные ядра. Они могли образоваться при дифференцировке незрелых двуядерных гранулоцитов, показанных на рис. IV-10.

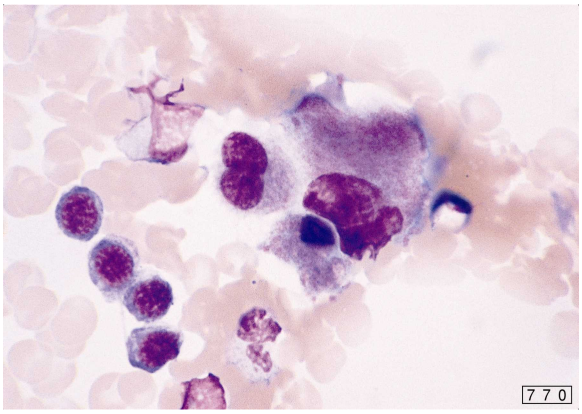


Рис. IV-12. Аномалия мегакариоцитов.
В центре и правее видны мелкий мегакариоцит и диспластический мегакариоцит .

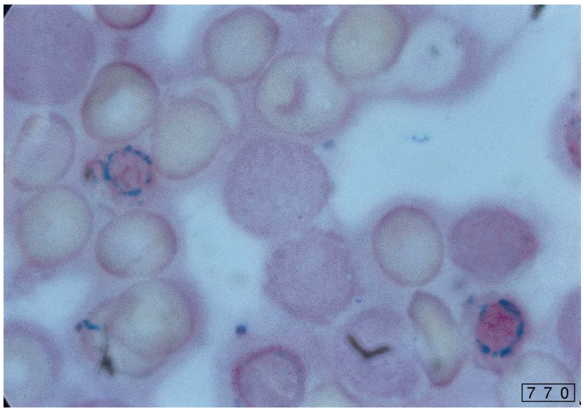


Рис. IV-13.Кольцевидные сидеробласты.
Кольцевидные сидеробласты, наблюдаемые при РАКС.

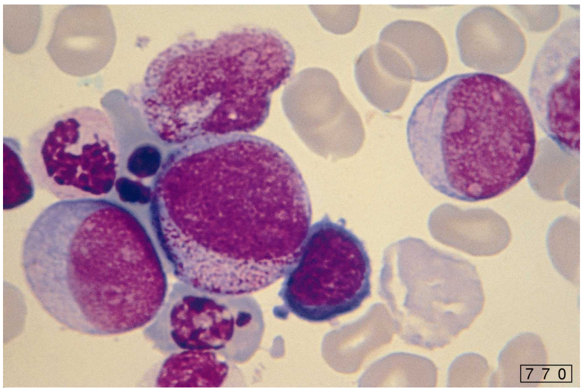


Рис. IV-14. Миелобласты при РАИБ-2 (костный мозг).
(С любезного разрешения д-ра Масао Томонаги)

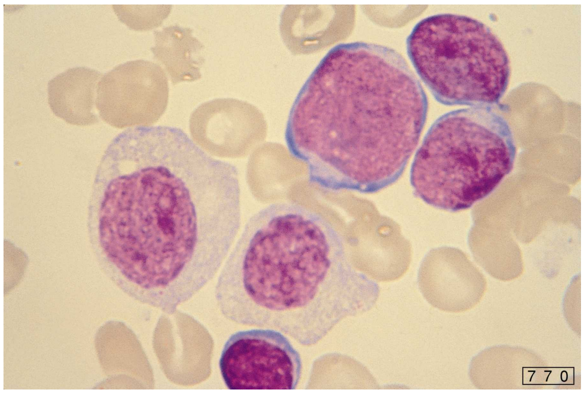


Рис. IV-15. Миелобласты при РАИБ-2 (костный мозг).
(С любезного разрешения д-ра Масао Томонаги)

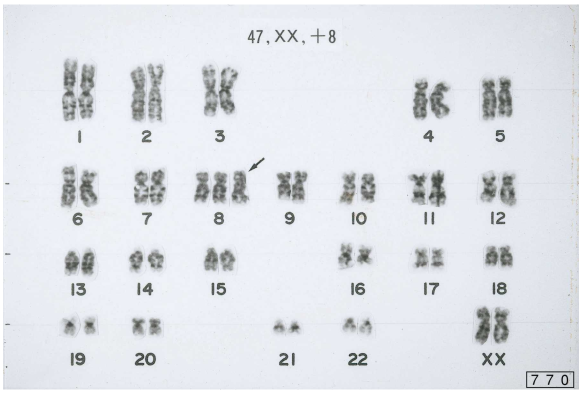


Рис. IV-16. Кариотип при РА.
При RA и РАКС часто наблюдаются простые хромосомные аберрации.

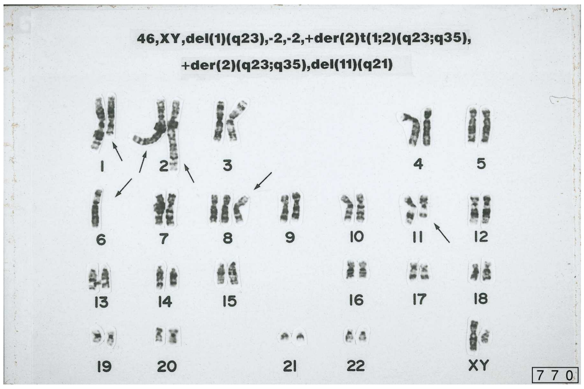


Рис. IV-17. Кариотип в случае РАИБ-2.
При РАИБ-1 и –2 часто наблюдаются хромосомные аберрации.

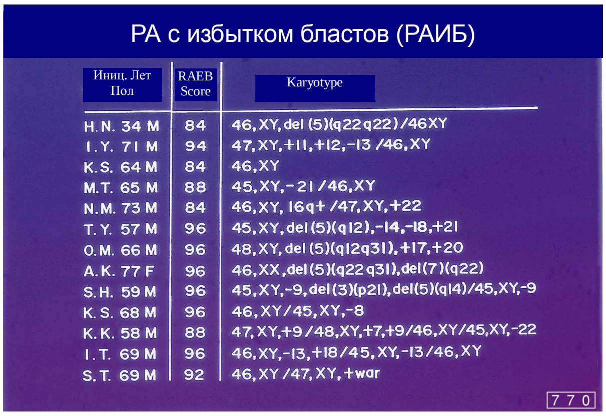


Рис. IV-18. Хромосомы при РАИБ.
Для РАИБ характерно сосуществование аномальных и нормальных клонов.

Рис. IV-19. Образование побочных клеточных линий при МДС.
Когда при МДС наблюдаются хромосомные аберрации, часто возникают побочные клеточные линии. Кружком отмечен основной клон.

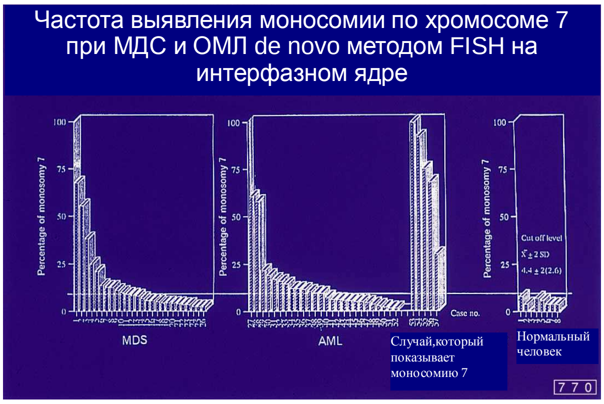


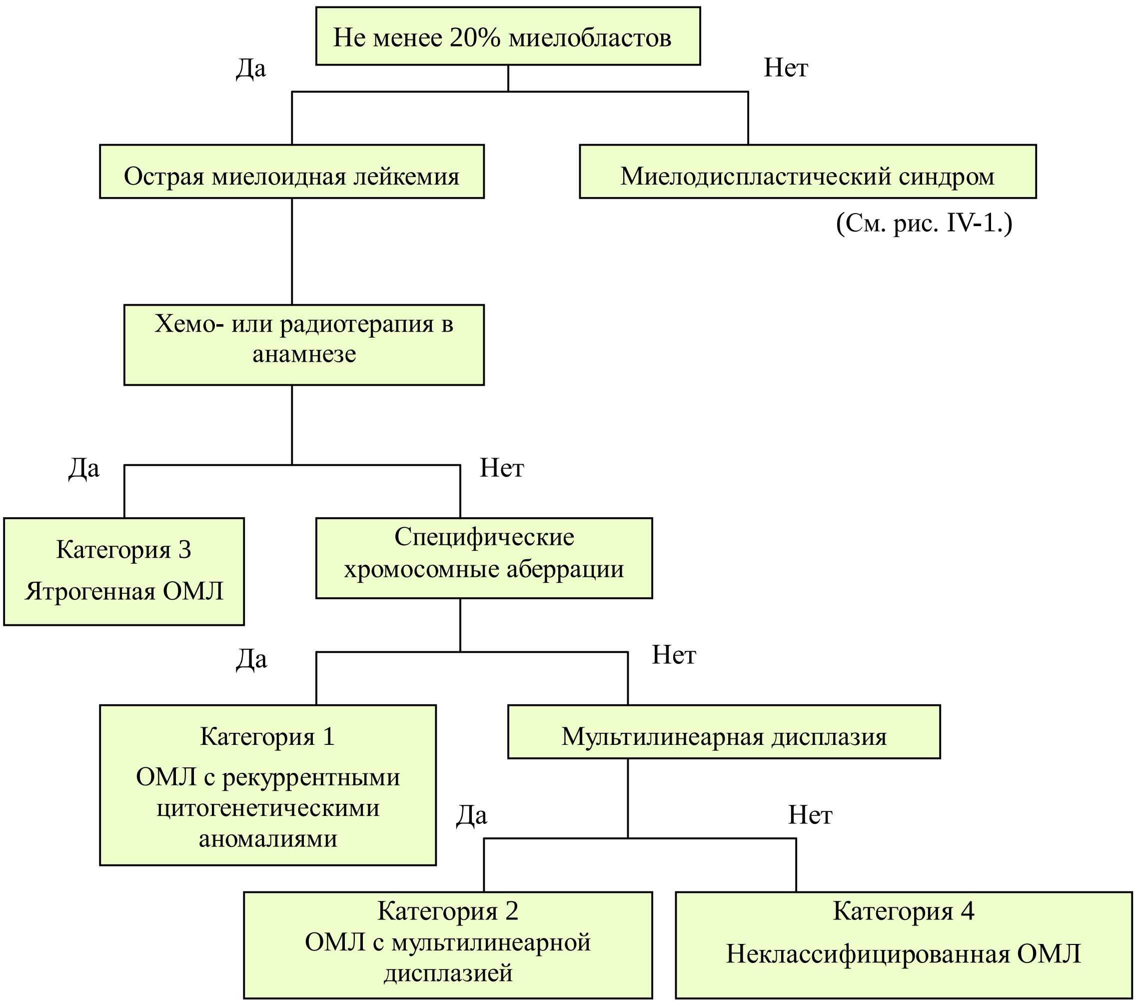
Рис. IV-20. Выявление моносомии по хромосоме 7 методом FISH на интерфазном ядре.
Когда при МДС исследуют интерфазные клетки костного мозга методом FISH, почти в половине случаев можно наблюдать моносомию по хромосоме 7 [10], даже если она не наблюдается при хромосомном анализе.

Рис. IV-21. Соответствие морфологии клеток и результатов FISH.
После исследования морфологии клеток окрашиванием по Мэю-Гимса к тем же клеткам можно применить метод FISH (зонд на хромосому 8) с целью выявления общих хромосомных/генных аномалий для двух клеточных линий.

Глава 5. Острая миелоидная лейкемия (ОМЛ).

1. Острая миелоидная лейкемия с рекуррентными цитогенетическими аномалиями.
2. Острая миелоидная лейкемия с мультилинеарной дисплазией.
3. Острая миелоидная лейкемия с миелодиспластическим синдромом, ятрогенная.
4. Острая миелоидная лейкемия, неклассифицированная.
5. Острая миелоидная лейкемия неясного клеточного происхождения.

Острая миелоидная лейкемия по классификации ВОЗ охарактеризована с учетом накопившихся наблюдений, касающихся морфологии/хромосом/иммунофенотипов/генов, а также эффективности лечения, и включает в себя пять типов, причем нижний уровень миелобластов в крови и костном мозге считается равным 20%, а не 30%.



(См. рис. V-53.)

Рис. V-1. Схема диагностики острой миелоидной лейкемии.

770

1. Острая миелоидная лейкемия с рекуррентными цитогенетическими аномалиями

1) Острая миелоидная лейкемия с транслокацией (8;21)(q22;q22), [AML1(CBFα)/ETO]

2) Острая миелоидная лейкемия с аномалиями эозинофилов костного мозга: inv(16)(p13q22) или t(16;16)(p13q22), [CBFβ/MYH11]

3) Острая промиелоцитарная лейкемия [ОМЛ с транслокацией (15;17)(q22;q12), (PML/RARα) и ее варианты]

4) Острая миелоидная лейкемия с аномалиями 11q23 (MLL)

К этой группе относят случаи с транслокацией 8;21, инверсией 16, транслокацией 15;17 и аномалией 11q23. Результатом этих аномалий является продукция специфических химерных белков, которую можно выявлять высокочувствительной методикой ОТ-ПЦР, что дает возможность для прямого распознавания и отслеживания биологических свойств лейкозных клеток, облегчает контроль лечения и ремиссии и способствует раннему выявлению рецидивов. Ремиссия в этой группе лейкемий более длительная, чем в других случаях острой лейкемии.

1) Острая миелоидная лейкемия с транслокацией 8;21: t(8;21)(q22;22), (AML1/ETO)

Краткая история острой миелоидной лейкемии с транслокацией 8;21

1. Первое сообщение о подострой миелоидной лейкемии с хромосомной транслокаций Cq-;Gq+ и низкой активностью щелочной фосфатазы в нейтрофилах (Kamada 1968)
2. Открыта транслокация (8;21)(q22;q22) (Rowley, 1973)
3. В международной классификации лейкемий (1976) выделена группа FAB M2.
4. Ген c-mos в патогенезе не участвует (1985).
5. Получена клеточная линия t(8;21) Kasumi-1 (1991).
6. На 21-й хромосоме открыт ген AML1 (21) (1991).
7. На 8-й хромосоме открыт ген ETO/MTG8 (1992)
8. Ген CBFβ, подобный гену AML1, отмечен в случае inv(16).

770

Рис. V-2. Краткая история острой миелоидной лейкемии с транслокацией 8;21.

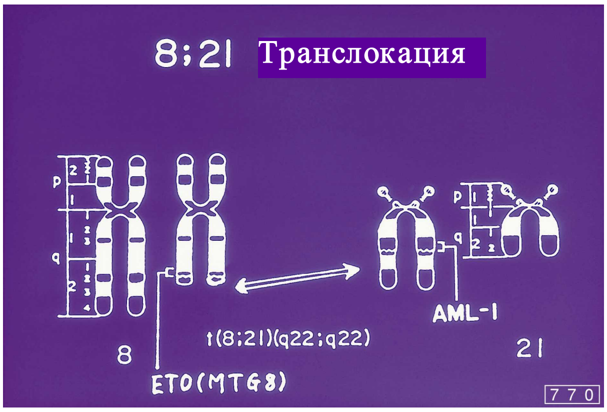


Рис. V-3. Схема транслокации 8;21.
Взаимная транслокация хромосомы 8 (ген ETO) и хромосомы 21 (ген (AML1)

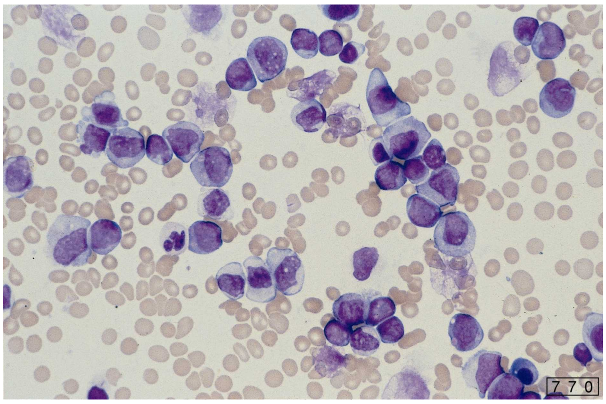


Рис. V-4. Клетки с транслокаций 8;21 (FAB M2).
Видны зрелые бласты. Они характеризуются наличием гранул (три клетки чуть ниже центра), локализованных в цитоплазме.

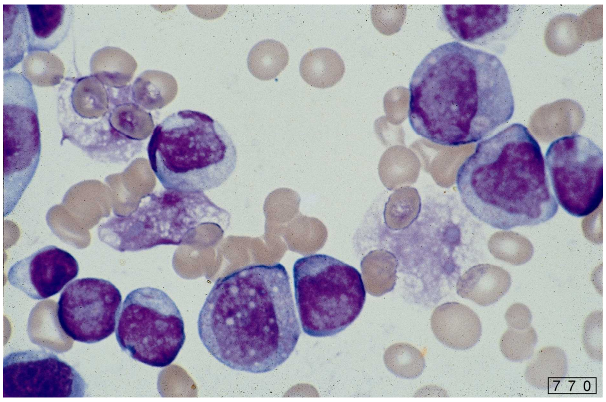


Рис. V-5. Клетки с транслокаций 8;21 (FAB M2).
Имеется много клеток, содержащих палочки Ауэра, (направление на 12 часов от нижней левой части рисунка). Кроме того, можно видеть псевдоаномалию ядер типа Пелджера-Хьюэта (Pelger-Huet) и нейтрофильные гранулы, отрицательные по миелопероксидазе. Наблюдается низкая активность щелочной фосфатазы нейтрофилов.

Подробная информация: Анализ сложных случаев транслокации 8;21 флуоресцентной гибридизацией in situ (p94)

Подробная информация: Предсказание лейкемии с транслокацией 8;21 на основании клинических данных (p94)

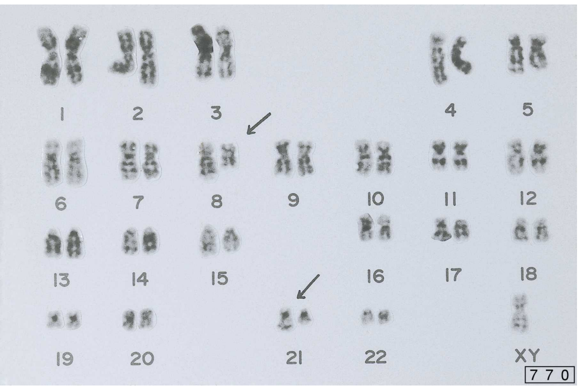


Рис. V-6. Кариотип с транслокацией 8;21.
В 30% таких случаев происходит потеря половой хромосомы (Y и X).

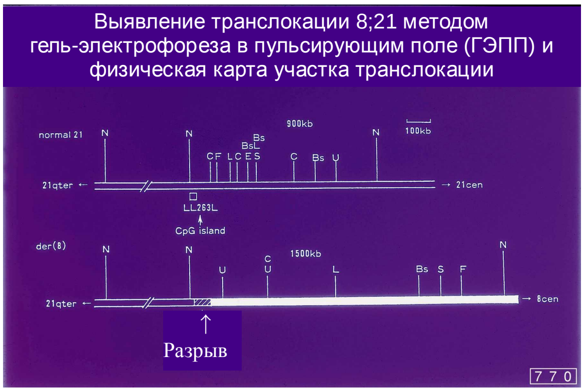


Рис. V-7. Генная карта транслокации 8;21.
Верхняя часть: нормальная хромосома 21; нижняя часть: аномальная хромосома 8, в которую транслоцирована часть хромосомы 21.

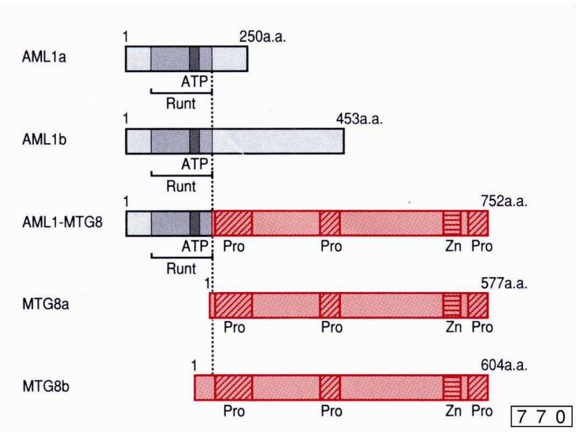


Рис. V-8. Продукты слияния генов AML1, MTG8 и AML1-MTG8.
Как AML1, так и MTG8 кодируют по меньшей мере два белка, что является результатом альтернативного сплайсинга. Обозначения: Runt – домен Runt; ATP – мотив связывания АТФ; Pro – богатый пролином домен; Zn – мотив цинковопалости (из ссылки 11 с модификациями).

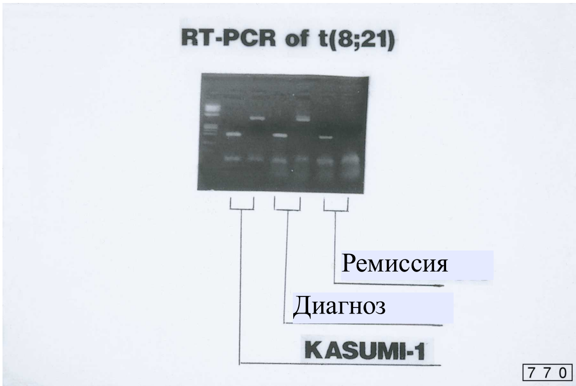


Рис. V-9. Диагноз с помощью ОТ-ПЦР.
Клетки линии KASUMI-1 имеют транслокацию 8;21. Рисунок показывает диагноз и состояние ремиссии одного и того же случая. Продукты химерных генов при ремиссии не обнаруживаются (крайний справа вариант).

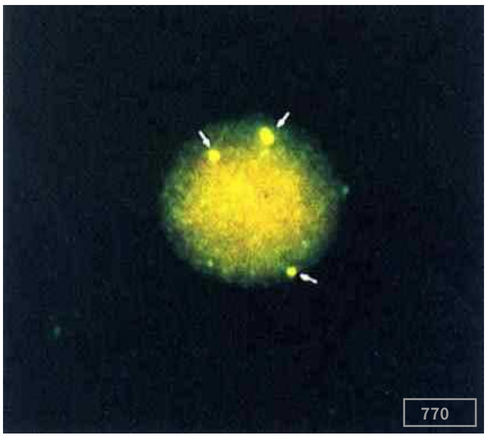


Рис. V-10. Результаты, полученные методом FISH на клетках с транслокацией 8;21.
С помощью двух зондов, которые перекрывают точку разлома гена AML-1 (cY3 и cY8, см. рис. V-11), показано, что ген фрагментирован (см. рис. I-9). Сильный сигнал в позиции 1 час и слабые сигналы в позициях 11 часов и 4 часа показывают нормальную хромосому 21 и фрагментированный ген AML-1 на этой хромосоме, соответственно.

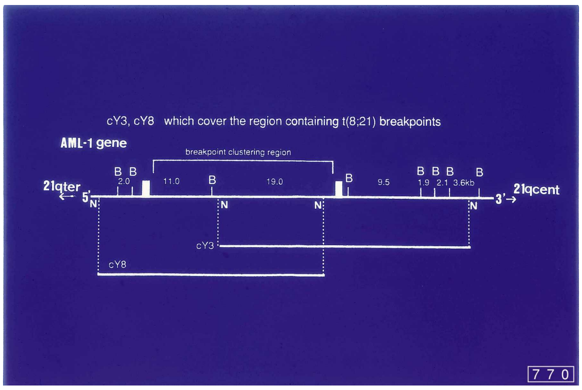


Рис. V-11. Генная карта хромосомы 21 в участке зонда для FISH, использованного для демонстрирования транслокации 8;21.
Верхняя и нижняя части показывают точку разлома гена AML-1 (домен bcr) и два зонда, перекрывающих этот участок (cY8b cY3), соответственно.

2) ОМЛ с аномальными эозинофилами костного мозга, inv(16) (p13q22) или t(16;16)(p13;q22), (CBF β /MYH11)

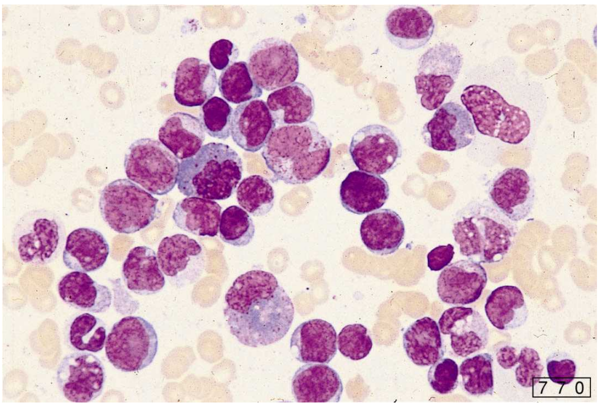


Рис. V-12. ОМЛ М4ео.
Показаны незрелые эозинофилы аномального вида.
.

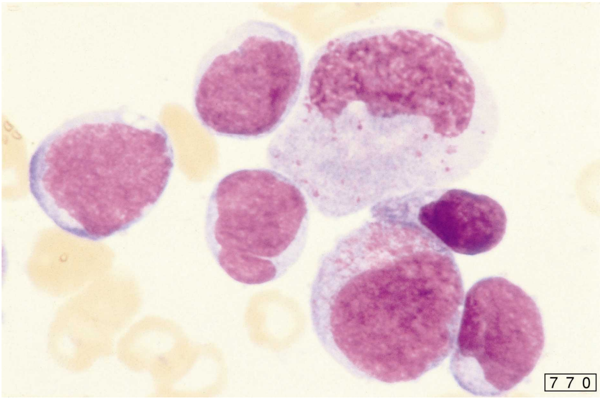


Рис. V-13. ОМЛ М4ео.
Клетки костного мозга в случае inv(16). Эозинофилы аномального вида видны в верхней правой части.

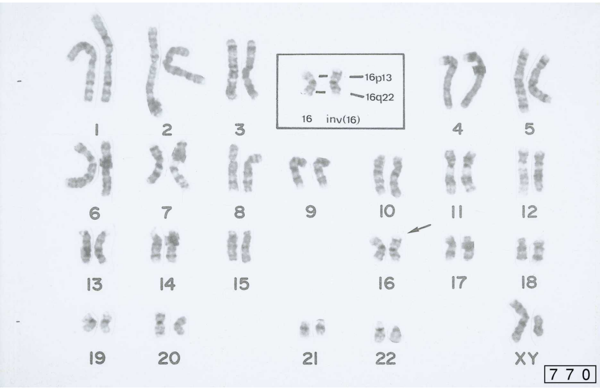


Рис. V-14. Кариотип с inv(16).

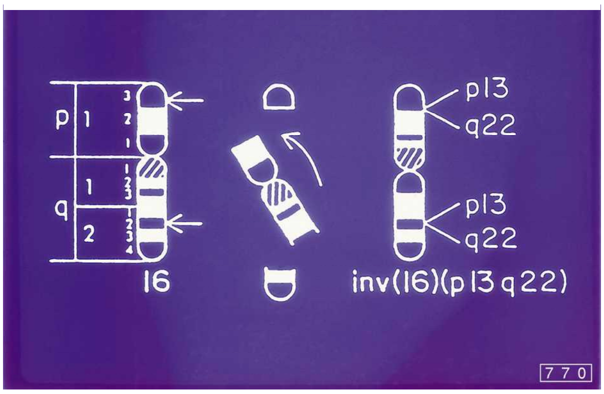


Рис. V-15. Схема inv(16)(p13q22).

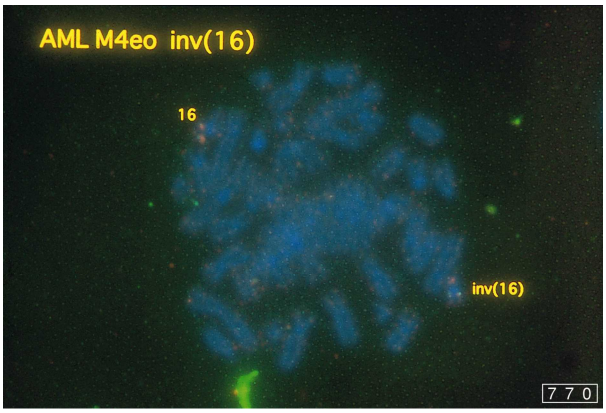


Рис. V-16. Вид метафазы с inv(16) при исследовании методом FISH.
Зонд содержит CBFβ и MYH11.

3) Острая промиелоцитарная лейкемия [ОМЛ с транслокацией (15;17)(q22;q12), (PML/RARα) и ее варианты]

Краткая история острой промиелоцитарной лейкемии с транслокацией 15;17

1. Эта лейкемия была впервые описана как заболевание с сильным кровотечением, избытком гранулярных клеток и плохим прогнозом (1964).
2. В Международной классификации лейкемий она была отнесена к группе FAB M3 (1976).
3. Транслокация 15;17 была продемонстрирована методом дифференциального окрашивания хромосом хинакрином (1977).
4. Успешно пролечена дауномицином (начало 1980-х).
5. Открыт ген RARA, одного из рецепторов к ретиноидам (1987).
6. Оказалось, что клеточная дифференцировка может вызываться ретиноевой кислотой (1988).
7. Разлом хромосомы 17 приходится на ген RARA (1990).
8. Ген PML (исходно myl) найден на хромосоме 15 (1991).
9. Транслокация обоих генов продемонстрирована на интерфазном ядре методом FISH (1992).
10. Ретиноевая кислота становится преобладающим средством лечения этой лейкемии (1996).

770

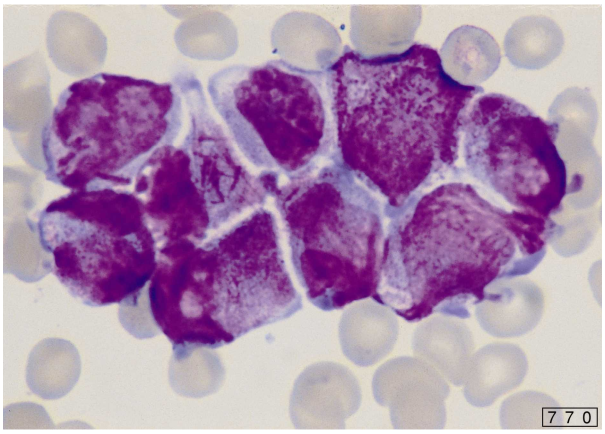


Рис. V-17. ОМЛ М3 (костный мозг).
Видно изобилие гранул, образующих характерную связку (пучок палочек Ауэра).

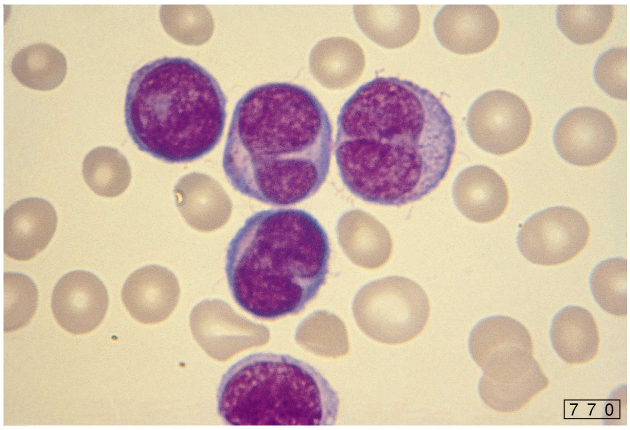


Рис. V-18. Вариант лейкемии с транслокацией 15;17.
Часто наблюдается двудольное ядро. Мелкие гранулы (250 мкм) видны в клетке, наиболее сильно окрашиваемой на пероксидазу.

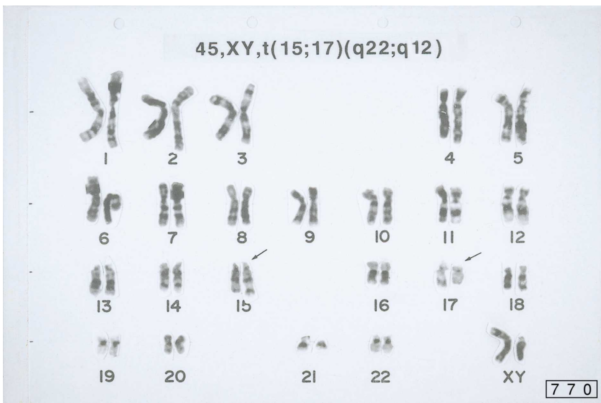


Рис. V-19. Кариотип с транлокацией 15;17.

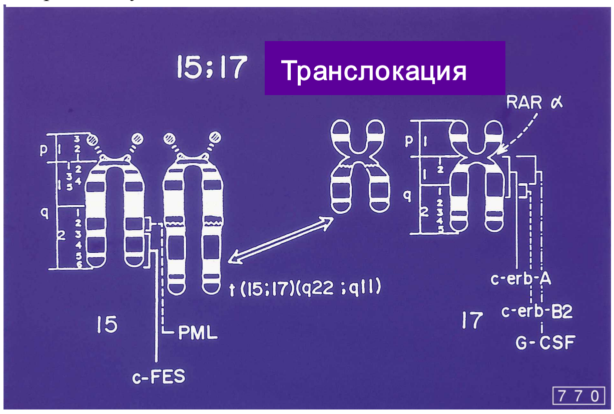


Рис. V-20. Схема транслокации 15;17.

Рис. V-21. Генная карта транслокации 15;17.
Верхняя часть: Имеется три участка с кластерами разломов (bcr-1, -2 и –3) гена PML (на хромосоме 15). Нижняя часть: Разлом гена RARA (на хромосоме 17) центрирован на втором интроне.

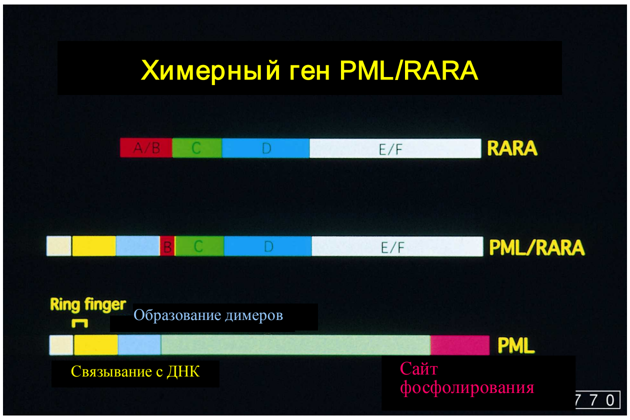


Рис. V-22. Белки химерного гена PML/RARA.
Верх: Белки гена RARA.
Середина: Белки химерного гена PML/RARA.
Низ: Белки гена PML.

Рис. V-23. Выявление транслокации 15;17 методом ОТ-ПЦР.

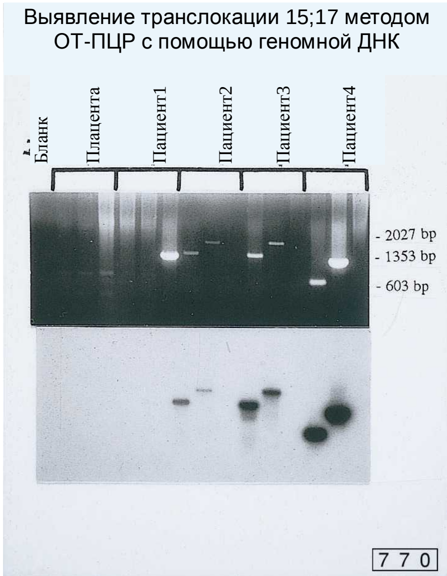


Рис. V-24. Методика ПЦР, использующая геномную ДНК.
Верх: Электрофорез
Низ: Демонстрирование радиоизотопной меткой

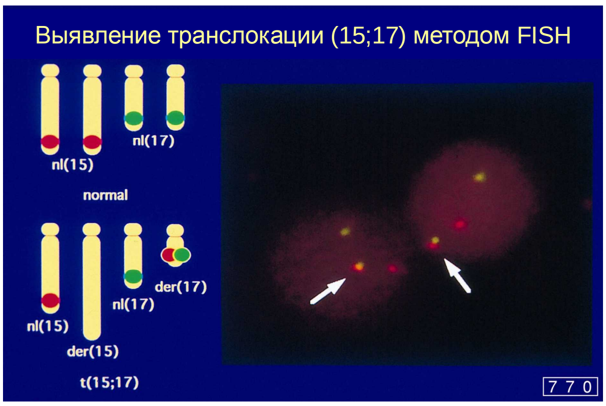


Рис. V-25. Выявление транслокации 15;17 методом FISH.
Стрелка показывает der (17).

Рис. V-26. Случаи ОПМЛ без транслокации 15;17
Даже если транслокация 15;17 не наблюдается, есть случаи, при которых RARα оказывается вставленным в ген PML или наоборот.

4) ОМЛ с аномалиями 11q23 (MLL)

Краткая история острой миелоидной лейкемии с аномалиями 11q23

1. Сообщено о 10 случаях ОМЛ с транслокаций (4;11)(q21;23) (1980, Berger).
2. Клетки с транслокаций 4;11 дифференцируются в моноциты (1983, Nagasaka).
3. Открыты новые транслокации 6;11, 9;11 и 11;19 (1987, 4-я Хромосомная конференция).
4. Транслокации 4;11 происходит при вторичной лейкемии (1985).
5. Связь с этозидом (1989, Lennard)
6. Открыты аномалии с участием 11q23 при B- и T-клеточных острых лимфоцитарных лейкемиях, ОМЛ и лимфомах, сообщено о гене ALL1 (1991, Cleary).
7. Сообщено о гене MLL (миелоидная-лимфоидная лейкемия или мультилинеарная лейкемия) (1991, Diaz).
8. На участвующих в транслокации хромосомах 19, 4 и 9 открыты гены Enl, AF4 и AF9 (1992).
9. Ген, к которому транслоцируется 11q23, имеет такую же генетическую структуру (1993, Nakamura).
10. Около 80% детских лейкемий имеют аномалии в гене MLL и плохой прогноз (Rubnig, 1996).

770

Рис. V-27. Краткая история острых миелоидных лейкемий с аномалиями 11q23.

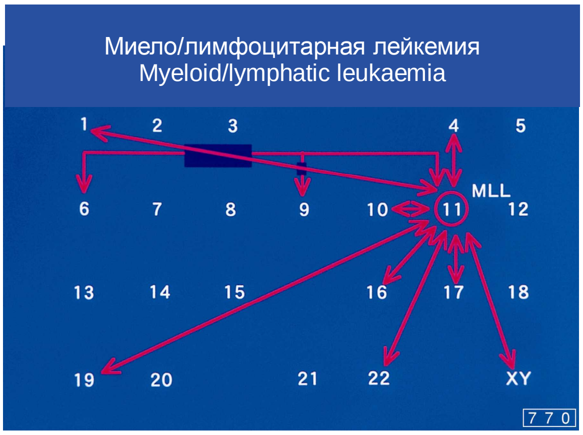


Рис. V-28. Хромосомы, участвующие в транслокации с 11q23.

При миелоцитарных и лимфоцитарных лейкемиях наблюдаются транслокации 11q23 (MLL), в которых участвуют 20 или больше хромосом.

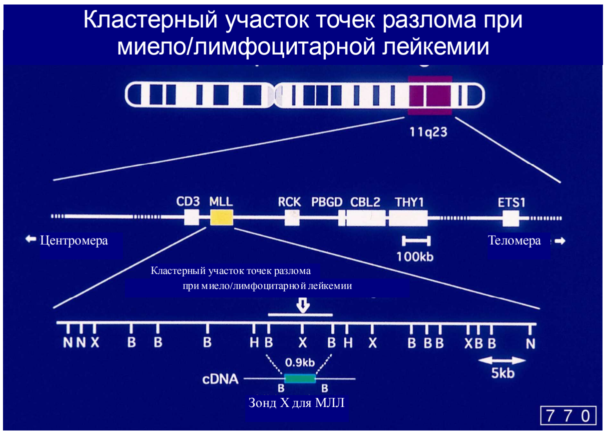


Рис. V-29. Генная карта MLL.

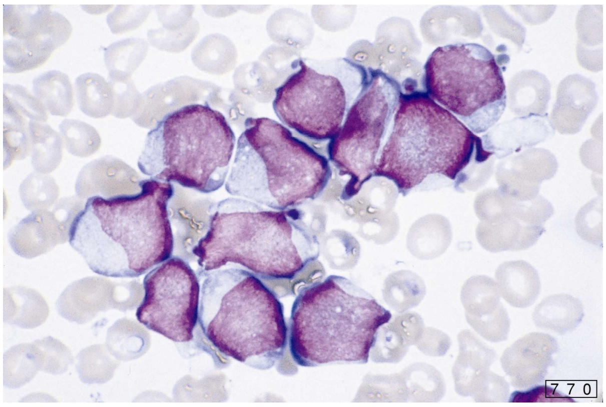


Рис. V-30. Клетки костного мозга при транслокации 6;11.

Мужчина 17 лет, содержание белых клеток крови 57,5×10^9/л, острая миелоидная лейкемия клеток $CD13^+$, $CD33^+$ (FAB M5A).

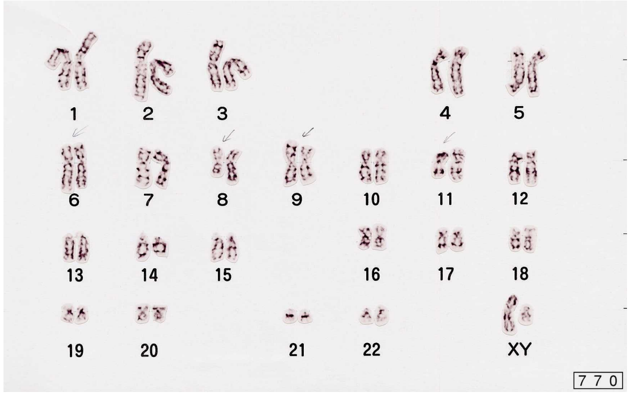


Рис. V-31. Кариотип для случая на рисунке слева.

46, XY, t(6;11)(q27;23), t(8;9)(q13;p13).

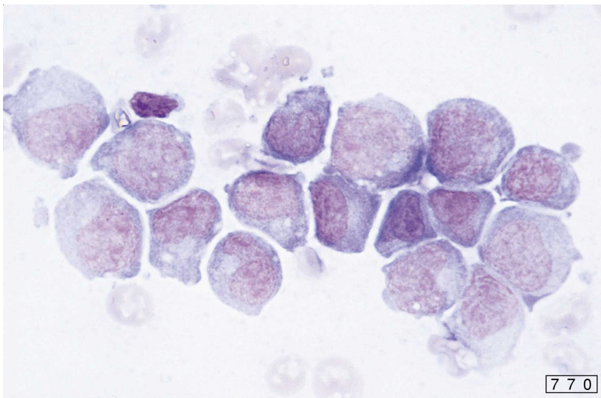


Рис. V-32. Клетки костного мозга при транслокации 9;11.

Пациент в возрасте 90 лет, 44,3×10^9/л, $CD13^+$, $CD14^+$, $CD33^+$, $CD34^-$, PO^-, окраска бутиратом ($^+$), окраска хлорацетатом ($^-$), острая миелоидная лейкемия (FAB M5A)

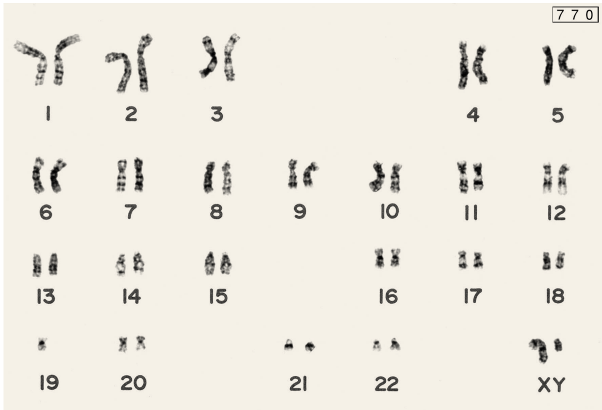


Рис. V-33. Кариотип для случая на рисунке слева.

46, XY, t(9;11)(p22;q23)

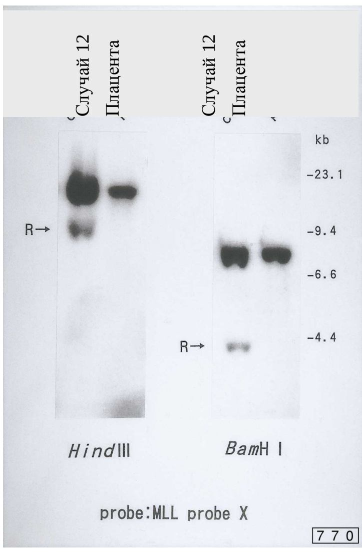


Рис. V-34. Саузерн-блоттинг при транслокации 11q23.

R: Измененная полоса.

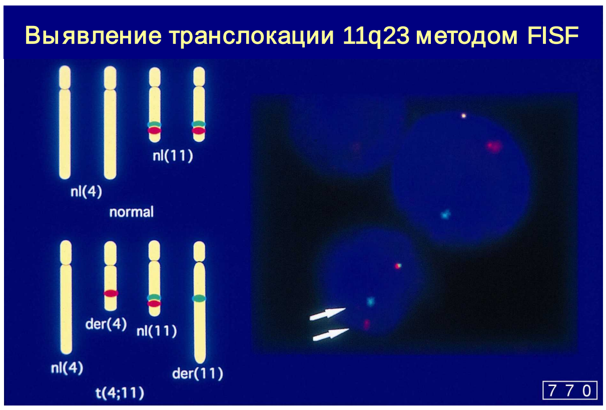


Рис. V-35. Выявление транслокации 11q23 методом FISH.

При использовании зонда для FISH, который отмечает проксимальную и дистальную части места разрыва 11q23 (MLL) на транслоцированной хромосоме имеются только однонаправленные метки.

2. Острая миелоидная лейкемия с мультилинеарной дисплазией.

При этой лейкемии миелобласты составляют 20% и дисплазия имеет место в двух или более чем двух из линий клеток костного мозга, в том числе мегакариоцитов, причем она проявляется у 50% или большего процента клеток.

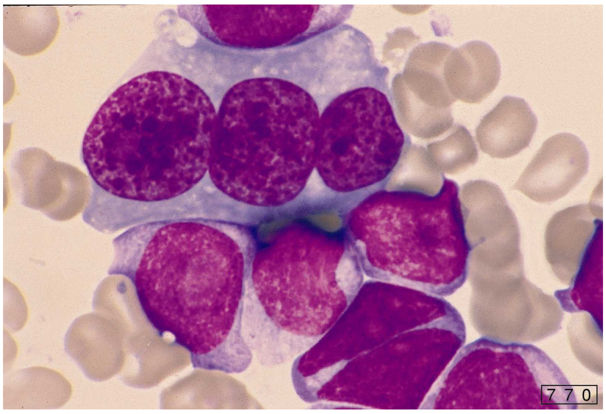


Рис.V-36. ОМЛ с мультилинеарной дисплазией (Случай 1).
(С любезного разрешения д-ра Масао Томонаги, Медицинский факультет Университета Нагасаки)

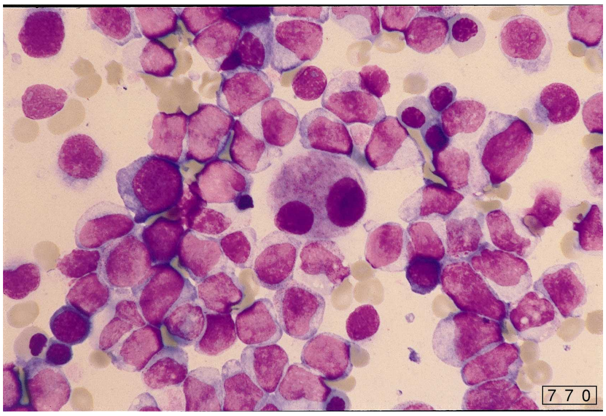


Рис.V-37. ОМЛ с мультилинеарной дисплазией (Случай 2).
(С любезного разрешения д-ра Масао Томонаги).

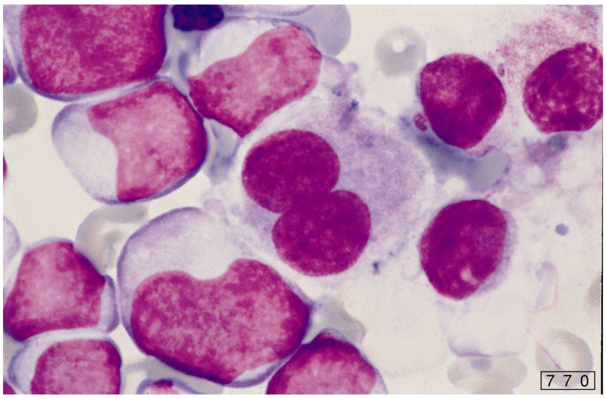


Рис.V-38. ОМЛ с мультилинеарной дисплазией (Случай 3).
(С любезного разрешения д-ра Масао Томонаги)

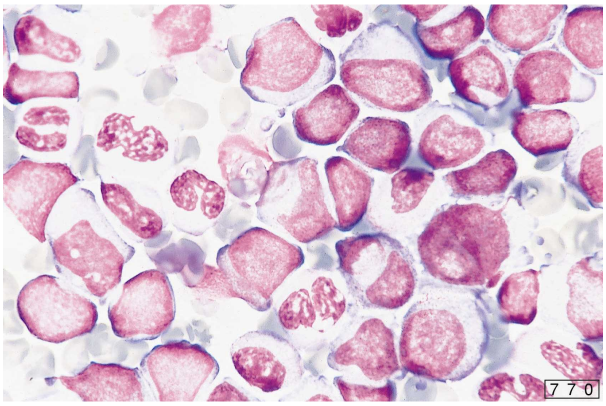


Рис.V-39. ОМЛ с мультилинеарной дисплазией (Случай 4).
(С любезного разрешения д-ра Масао Томонаги)

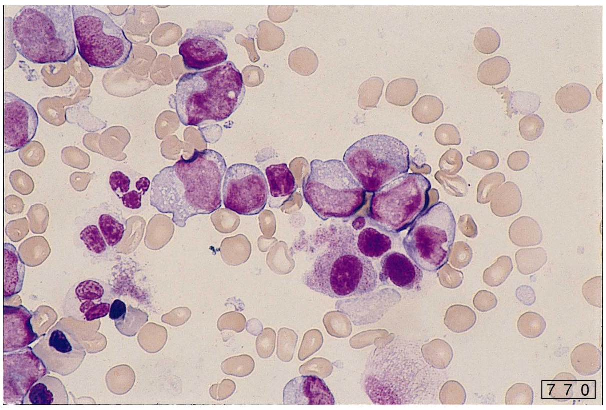


Рис. V-40. ОМЛ с мультилинеарной дисплазией (Случай 5).
(С любезного разрешения д-ра Масао Томонаги)

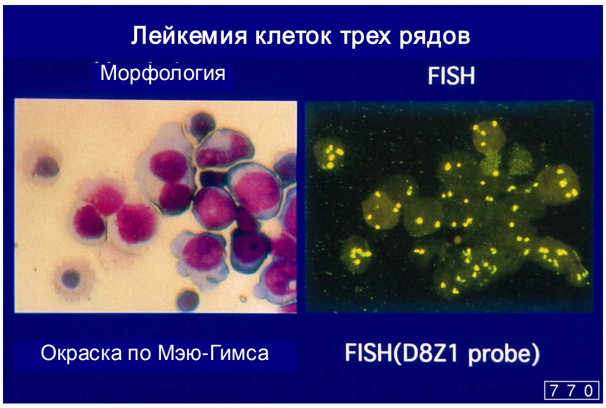


Рис. V-41. Исследование одновременным окрашиванием по Гимса и методом FISH.
После исследования морфологии клеток окрашиванием по Мэю-Гимса на тех же клетках был использован метод FISH (зонд на хромосому 8). Было обнаружено, что у клеток эритробластоидного и миелоцитарного рядов имеют место одни и те же хромосомные/генные аномалии.

3. Острые миелоидные лейкемии и миелодиспластический синдром, ятрогенные.

Связанные с использованием алкилирующих агентов.

Связанные с использованием ингибиторов топоизомеразы II.

Эта категория лейкемий была впервые выделена в классификации ВОЗ. Она охватывает случаи, когда пациентов прежде подвергали химиотерапии (алкилирующие агенты или ингибиторы топоизомеразы II) или радиотерапии. Около 70% случаев миелодиспластического синдрома (МДС) прогрессировали в острую лейкемию или тяжелую рефракторную анемию.

Рис. V-42. Ятрогенные ОМЛ и МДС.

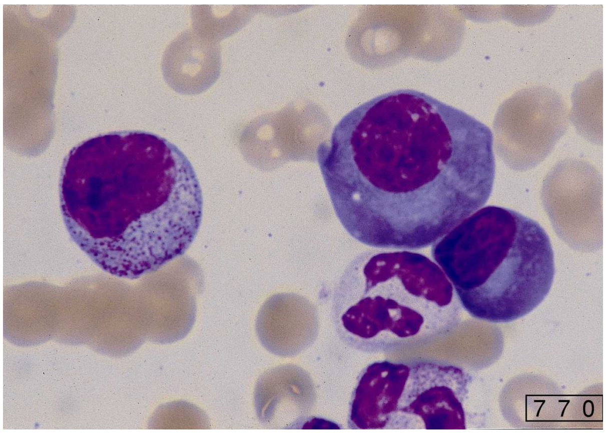


Рис. V-43. Клетки миеломы при лечении алкилирующими агентами.

Женщина в возрасте 62 лет заболела лейкемией через 10 лет после лечения от миеломы и нейтрофилии алкилирующими агентами.

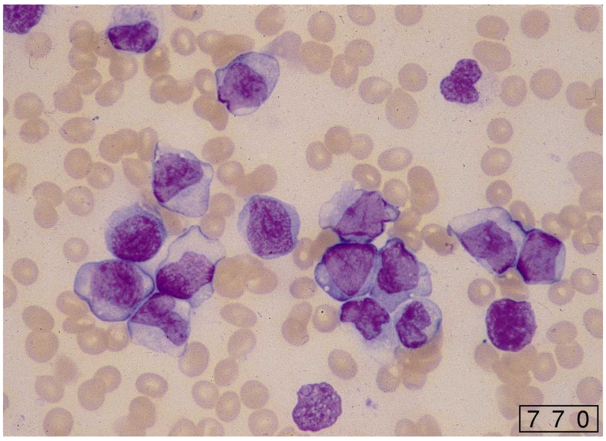


Рис. V-44. Клетки на стадии лейкемии в случае рис. V-43.

Диагноз: ОМЛ M5b, содержание белых клеток в крови 13,6×10^{9}, негативность по пероксидазе.

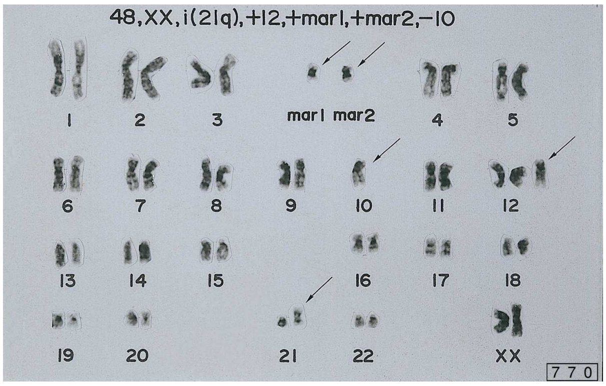


Рис. V-45. Кариотип на стадии лейкемии в случае на рис. V-43.

Видны комплексные аномалии с участием двух маркерных хромосом.

Рис. V-46. Соответствие морфологии клеток и результатов FISH.

При ОМЛ, связанной с лечением алкилирующими агентами, часто наблюдаются полные и частичные делеции хромосом 5 и 7. На данном рисунке после подтверждения морфологии клеток окрашиванием по Мэю-Гимса клетки были исследованы методом FISH с зондом на центромеру хромосомы 7. В патологических клетках обычно видят моносомию по хромосоме 7. (Случай на рис. V-43 и еще один).

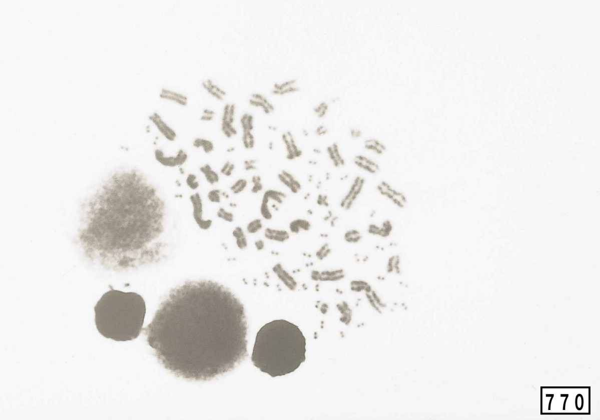


Рис. V-47. Хромосомы при ятрогенной ОМЛ.
У женщины в возрасте 62 лет через 5 лет после лечения от рака молочной железы имела место ОМЛ М2: 39,5% миелобластов, палочки Ауэра (+), двойные мелкие хромосомы (ДМХ) при хромосомном анализе.

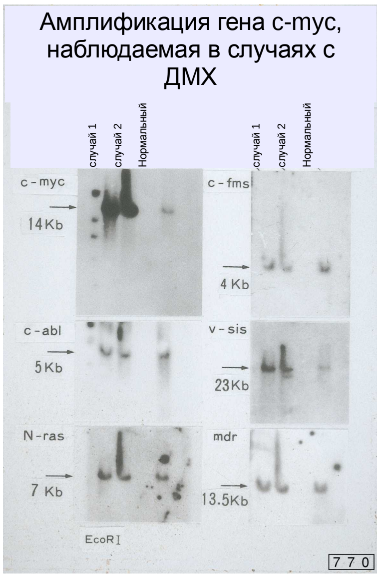


Рис. V-48. Амплификация генов MYC.
В случае, соответствующем рисунку V-47 (Случай 1, верхняя левая часть рисунка), наблюдали значительную амплификацию гена c-myc[12].

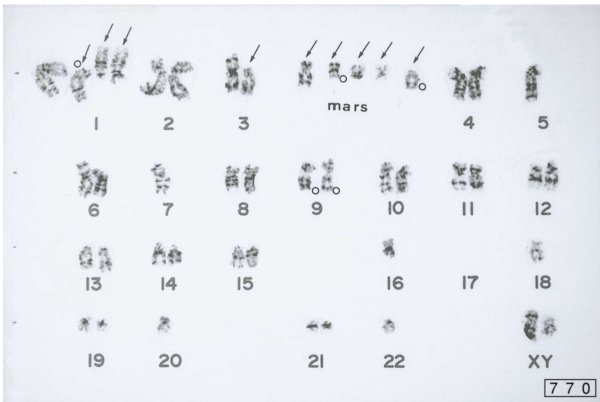


Рис. V-49. Хромосомы при ятрогенной ОМЛ.
ОМЛ М2 у мужчины в возрасте 75 лет через 8 лет после лечения рака гортани излучением от кобальта в дозе 34 Гр. Хромосомный анализ выявил 9 хромосомных аберраций и амплификацию гена Abl в одной из хромосом 1 и в двух хромосомных обломках.

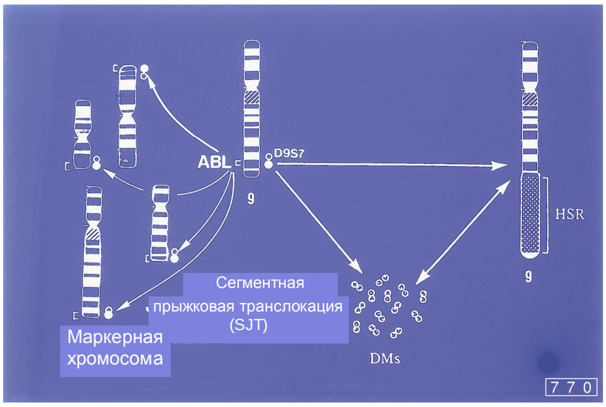


Рис. V-50. Новый тип амплификации гена (SJT)[13].
Считается, что амплификация гена обычно проявляется в виде двойных мелких хромосом или гомогенно окрашиваемых участков, но в одном случае с геном Abl (случай рис. v-49) было найдено, что ген транслоцирован в другую хромосому в составе участка хромосомы и там амплифицирован [14].

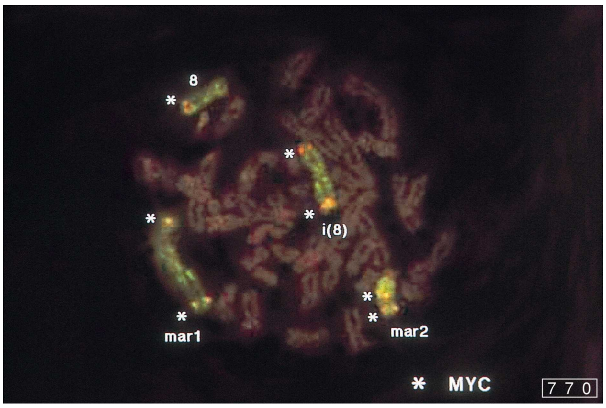


Рис. V-51. Амплификация гена при ятрогенной ОМЛ.
Методом FISH с окрашиванием целой хромосомы 8 (зеленая) и зондом на ген MYC выявлена амплификация этого гена при комплексной транслокации (обломки 1 и 2) хромосомы 8.

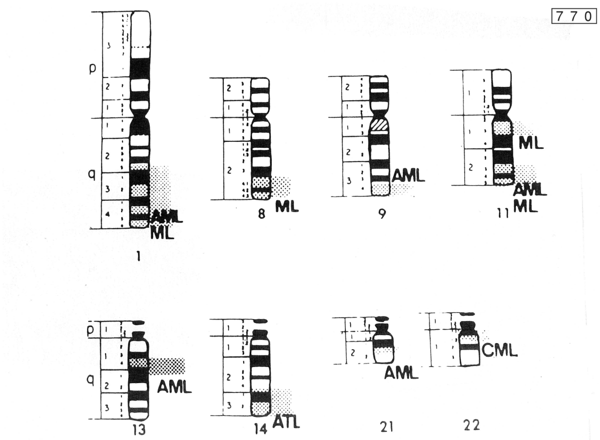


Рис. V-52. Домены с амплификаций генов при разных заболеваниях.
SJT наблюдали не только с генами MYC и ABL, но и с генами MLL и BCR. Рисунок показывает домены с множественными SJT при том или ином заболевании.

Подробная информация: амплификация домена с геном ABL у пациента со вторичной лейкемией (p95).

4. Острая миелоидная лейкемия, неклассифицированная.

1) ОМЛ, минимально дифференцированная (M0).
2) ОМЛ без дозревания (M1).
3) ОМЛ без дозревания (M2).
4) Острая миеломоноцитарная лейкемия (M4).
5) Острая монобластная и моноцитарная лейкемия (M5).
6) Острая жритроидная лейкемия (M6).
7) Острая мегакариобластная лейкемия (M7).
8) Острая базофильная лейкемия.
9) Острый панмиелоцитоз с миелофиброзом.
10) Миелоидная саркома.

"Неклассифицированную миелоидная лейкемию", подразделяют на основании результатов морфологических и цитохимических исследований. Для этого требуется определить исследовать пробы костного мозга до лечения, причем промиелоциты и промоноциты с аномальными признаками следует считать бластами и при дифференциальном подсчете следует проанализировать 500 клеток. В этой категории наблюдались случаи со специфическими хромосомными аберрациями. Такие случаи не были описаны в монографии ВОЗ, но их морфология, хромосомы и молекулярные отклонения проиллюстрированы здесь.

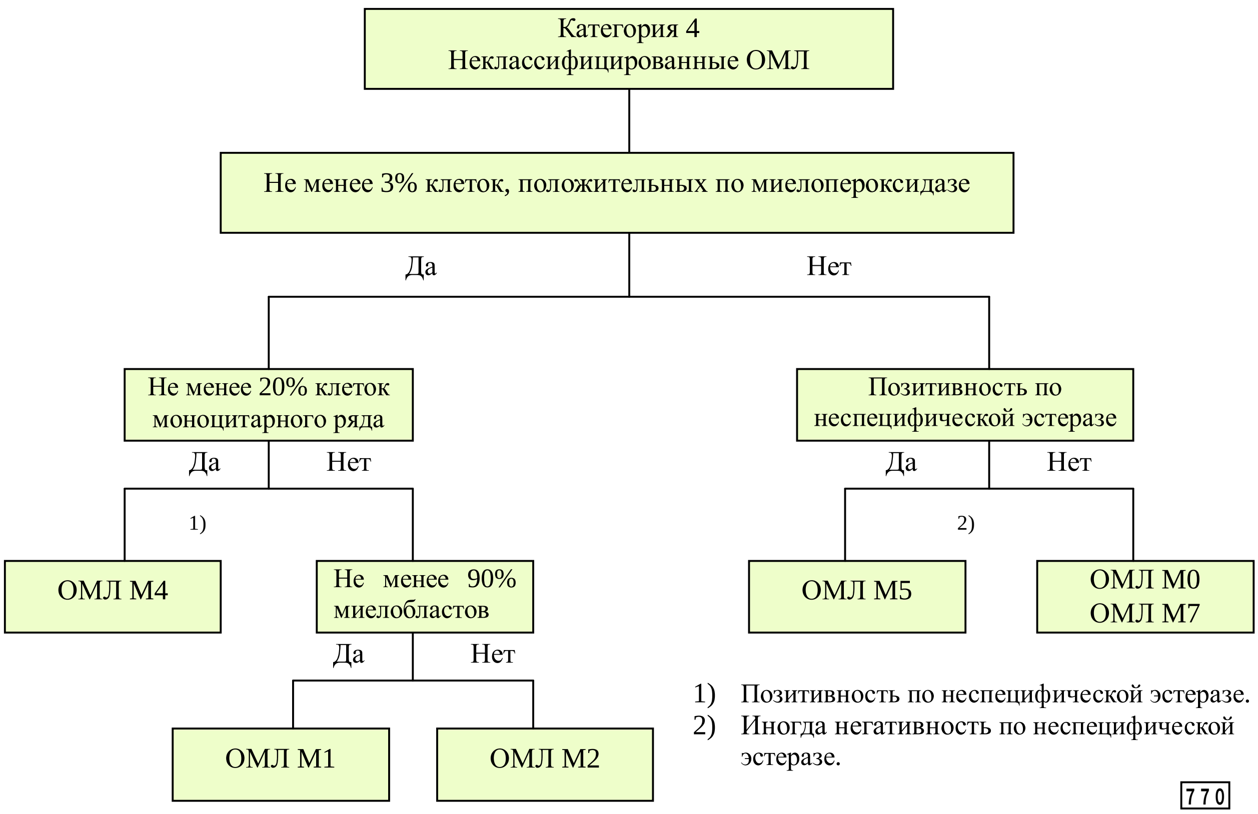


Рис. V-53. Схема диагностики "неклассифицированной ОМЛ".

1) Минимально дифференцированная ОМЛ (ОМЛ М0).

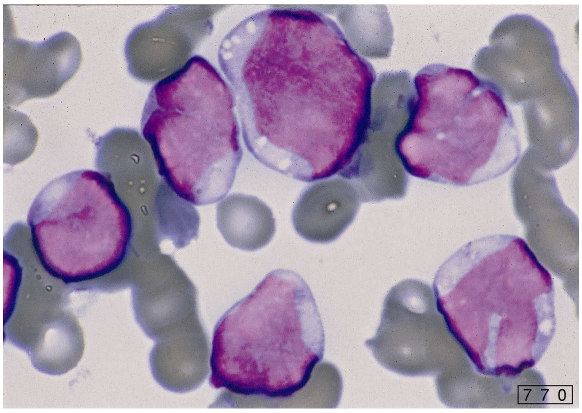


Рис. V-54. ОМЛ-М0 (костный мозг).
Гранулы в цитоплазме бластов не наблюдаются. Имеет место позитивность по миелопероксидазе и реактивность на миелоидные антигены, такие как CD13 и CD33. (С любезного разрешения д-ра Масао Томонаги)

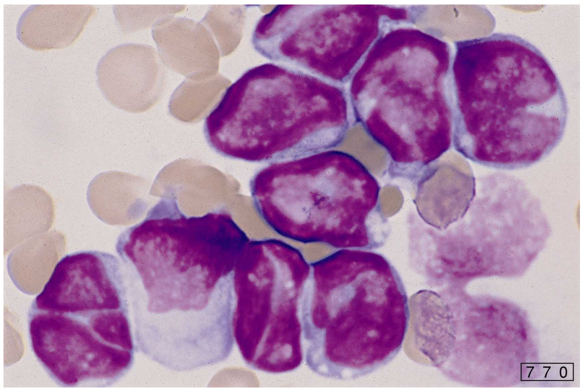


Рис. V-55. ОМЛ-М0 (костный мозг).
(С любезного разрешения д-ра Масао Томонаги)

2) ОМЛ без дозревания (ОМЛ М1).

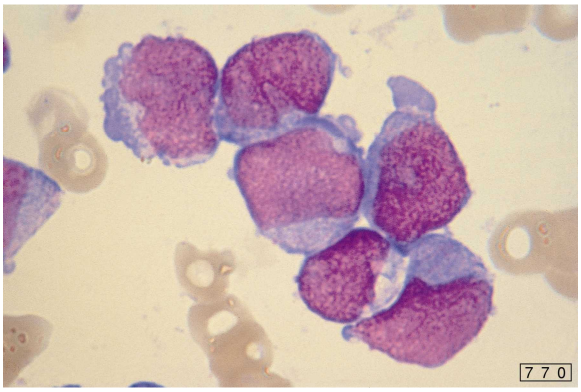


Рис. V-56. ОМЛ-М1 (костный мозг).

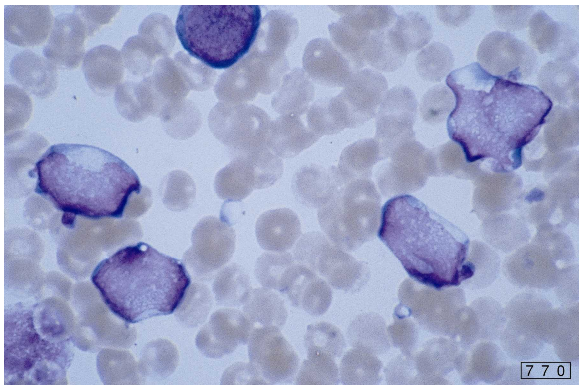


Рис. V-57. ОМЛ М1 с транслокацией 16;21.
Женщина 25 лет, содержание белых клеток в крови 13×10^9/л, ОМЛ с $CD7^+$, $CD11^+$, $CD13^+$, $CD33^+$, $CD34^+$, $CD71^+$

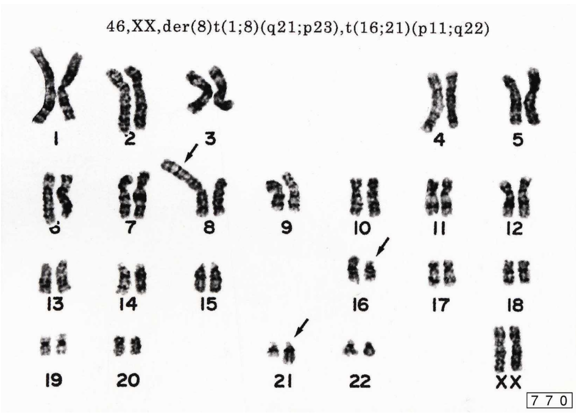


Рис. V-58. Транслокация 16;21 в случае на рис. V-57.
46, XX, der (8)t(1;8)(q21;23), t(16;21)(p11;q22)
По два случая транслокации 16;21 были найдены при ОМЛ М1, М2, М4, М7 and МДС, соответственно.

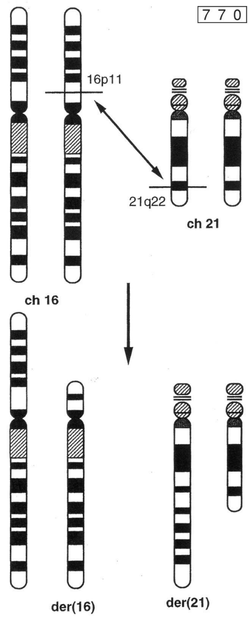


Рис. V-59. Схема транслокации 16;21.

3) ОМЛ с дозреванием (ОМЛ М2).

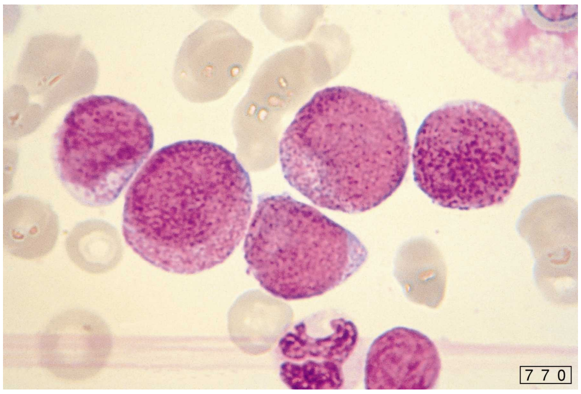


Рис. V-60. ОМЛ-М2 (костный мозг).
32-летний пациент. Миелобласты с дозреванием. Кариотип нормальный.

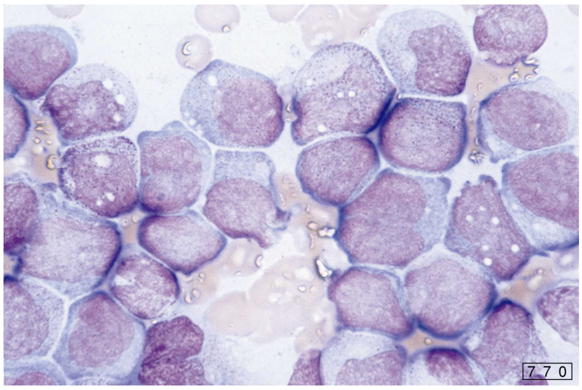


Рис. V-61. ОМЛ М2 с транслокацией 6;9 (костный мозг).
69-летний мужчина; содержание белых клеток в крови $19{,}9\times10^{9}$/л; $CD38^{+}$, $CD36^{+}$, $CD13^{+}$, $CD33^{+}$, $CD34^{+}$.

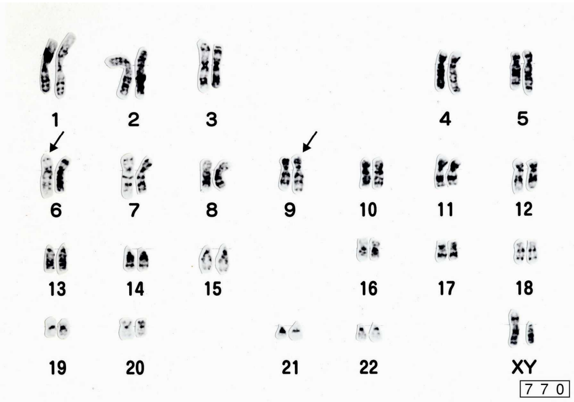


Рис. V-62. Кариотип в случае на рис. V-61.
46, XY, t(6,9)(p34,q34. Имеет место взаимная транслокация гена DEK на хромосоме 6 и гена CAN на хромосоме 9 (см. рис. V-63).

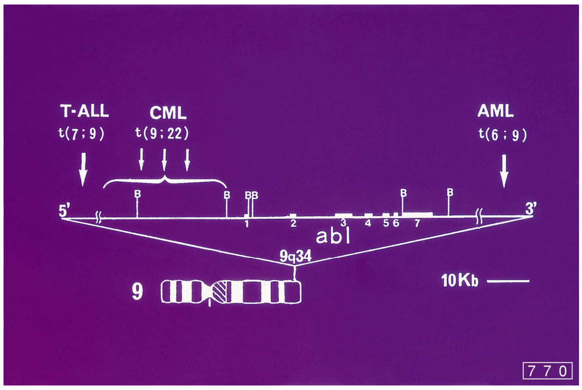


Рис. V-63. Типы лейкемии и место разлома на хромосоме 9q34.

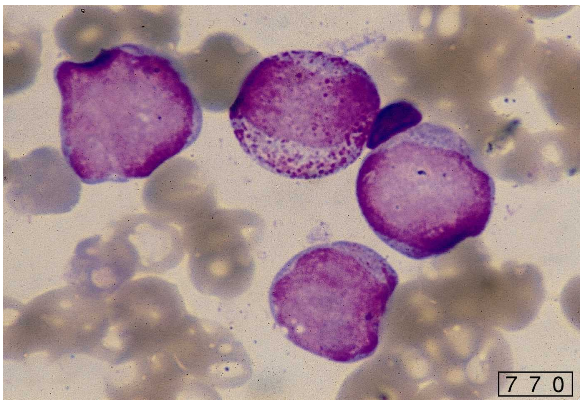


Рис. V-64. Транслокация 7;11 (костный мозг).
56-летний мужчина, содержание белых клеток в крови 9,9 $\times10^{9}$/л. Острая миелоидная лейкемия (ОМЛ М2)

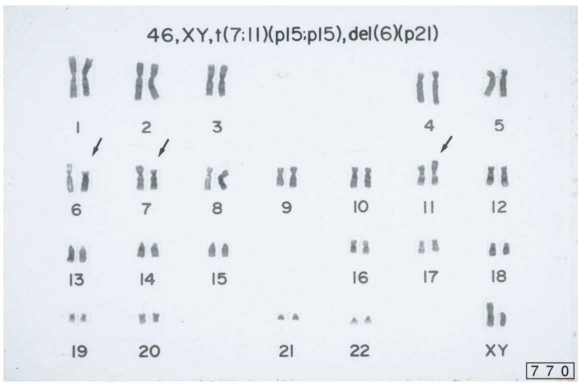


Рис. V-65. Кариотип в случае на рис. V-64.
46, XY, t(7;11)(p15;p15), del (6)(p21).
Генный анализ демонстрирует слияние гена Nup98 хромосомы 7 и гена HOXA9 хромосомы 11.

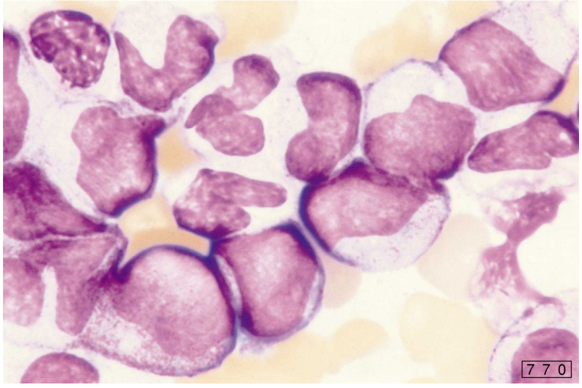
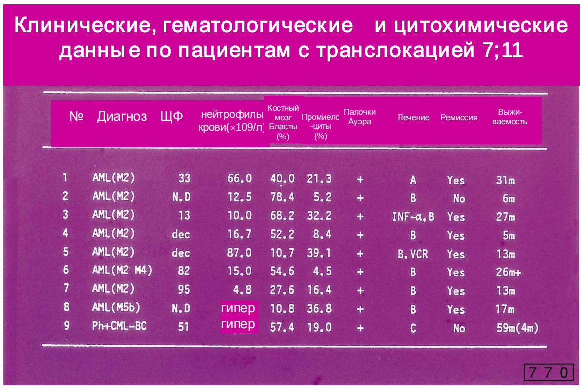


Рис. V-66. ОМЛ М2 с транслокацией 7;11.
Случай 1 на рис.. V-67.



Клинические, гематологические и цитохимические данные по пациентам с транслокацией 7;11

№	Диагноз	ЩФ	нейтрофилы крови(×109/л)	Костный мозг Бласты (%)	Промиело-циты (%)	Палочки Ауэра	Лечение	Ремиссия	Выжи-ваемость
1	AML(M2)	33	66.0	40.0	21.3	+	A	Yes	31m
2	AML(M2)	N.D	12.5	78.4	5.2	+	B	No	6m
3	AML(M2)	13	10.0	68.2	32.2	+	INF-α, B	Yes	27m
4	AML(M2)	dec	16.7	52.2	8.4	+	B	Yes	5m
5	AML(M2)	dec	87.0	10.7	39.1	+	B, VCR	Yes	13m
6	AML(M2 M4)	82	15.0	54.6	4.5	+	B	Yes	26m+
7	AML(M2)	95	4.8	27.6	16.4	+	B	Yes	13m
8	AML(M5b)	N.D	гипер	10.8	36.8	+	B	Yes	17m
9	Ph+CML-BC	51	гипер	57.4	19.0	+	C	No	59m(4m)

Рис. V-67. Выявленные в Японии случаи транслокации 7;11.
Транслокации никогда не бывают редкими. Эта таблица суммирует случаи, выявленные в Японии к концу 1986 г. Чаще всего они происходят при ОМЛ М2, реже при ОМЛ М5 и на бластной фазе хронической миелоидной лейкемии. При этом имеют место низкие уровни щелочной фосфатазы и позитивность по палочкам Ауэра [15].

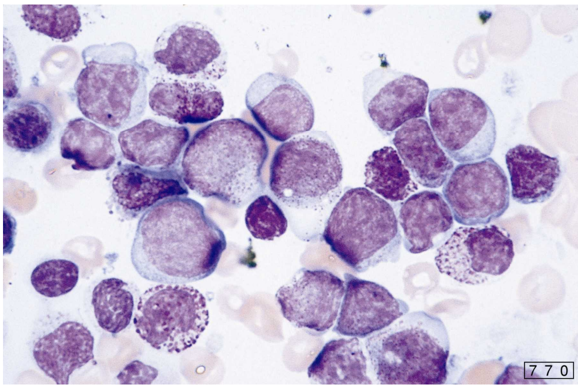


Рис. V-68. ОМЛ с транслокацией 4;12.
42-летний мужчина, содержание белых клеток в крови 35×10^9/л, 50% бластов, 9% базофилов, 92×10^9/л тромбоцитов, 47,5% бластов на мазке костного мозга
$CD7^+$, $CD13^+$, $CD34^+$, HLA-DR^+, C-kit^+

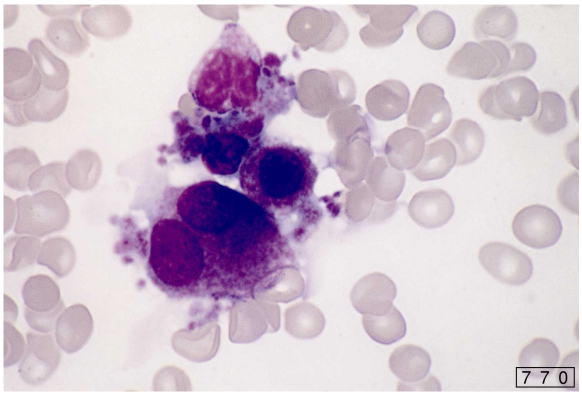


Рис. V-69. Микромегакариоцит в случае на рис. V-68.
Значительная морфологическая аномалия мегакариоцита.

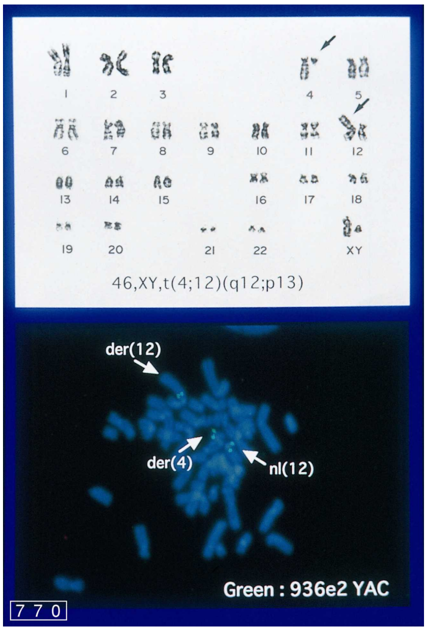


Рис. V-70. Транслокация 4;12.
К настоящему времени в нашей лаборатории проанализиро- ваны 4 случая, о чем впервые сообщено в 16,17.

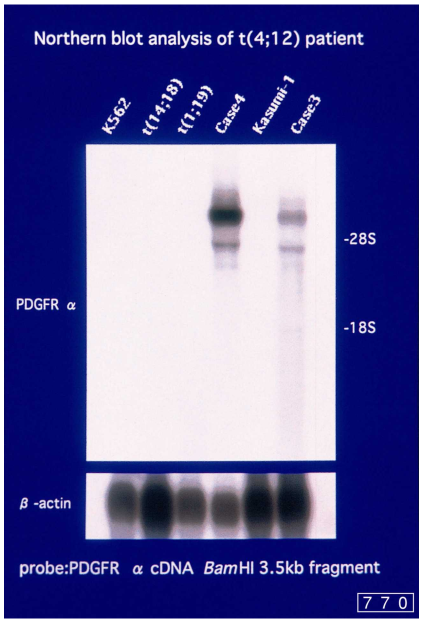


Рис. V-71.
Саузерн-блот- тинг для случая на рис. V-68.
Зонд на рецептор-α фактора роста из тромбоцитов показал наличие аномальной полосы (случаи 3 и 4). Касуми-1 является клеточной линией с транслокацией 8;21.

4) Острая миеломоноцитарная лейкемия (ОМЛ М4).

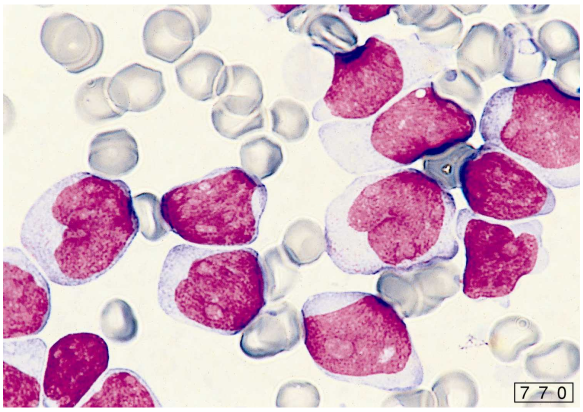


Рис. V-72. ОМЛ-М4.Можно видеть зрелые гранулоциты и моноциты (центр).
Бласты позитивны по миелопероксидазе.
(С любезного разрешения д-ра Масао Томонаги, Медицинский

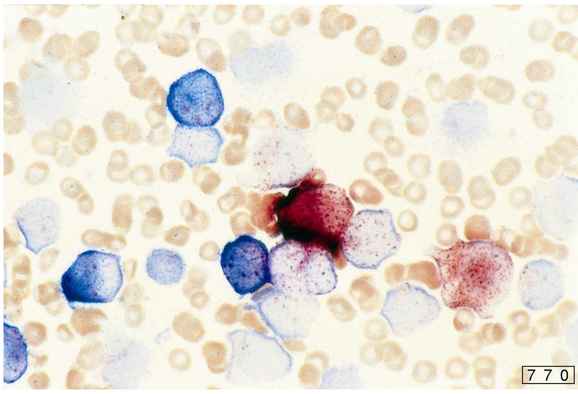


Рис. V-73. ОМЛ-М4 (двойная окраска на эстеразы).
Моноциты и гранулоциты позитивны по нафтилбутилбутиратэстеразе (коричневые) и хлоацетатэстеразе (синие), соответственно.
(С любезного разрешения д-ра Масао Томонаги).

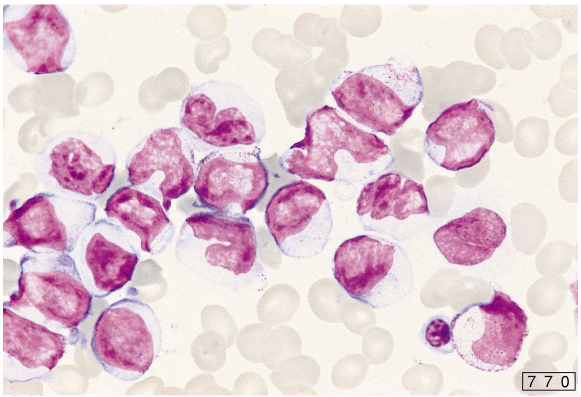


Рис. V-74. ОМЛ-М4.

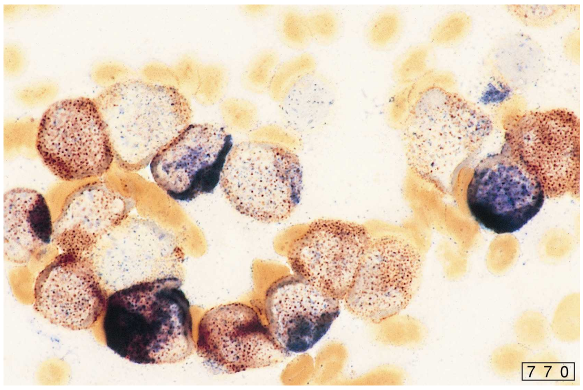


Рис. V-75. ОМЛ-М4 (двойная окраска на эстеразы).

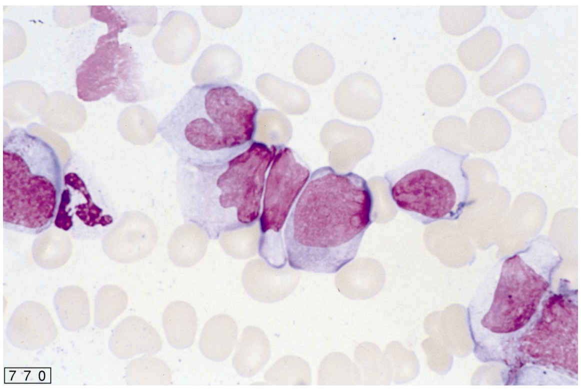


Рис. V-76. ОМЛ-М4.
26-летний мужчина, содержание белых клеток в крови $27{,}6\times10^{9}$/л.
57% бластов в периферической крови, 42 % бластов в костном мозге позитивны при двойной окраске на эстеразы.

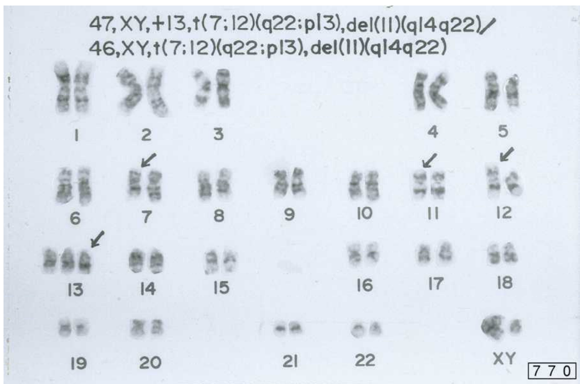


Рис. V-77. Кариотип при ОМЛ-М4.
Кариотип в случае на рис. V-76.
Этот кариотип наблюдается у 90% клеток в митозе.

5) Острая монобластная и моноцитраная лейкемия (ОМЛ М5).

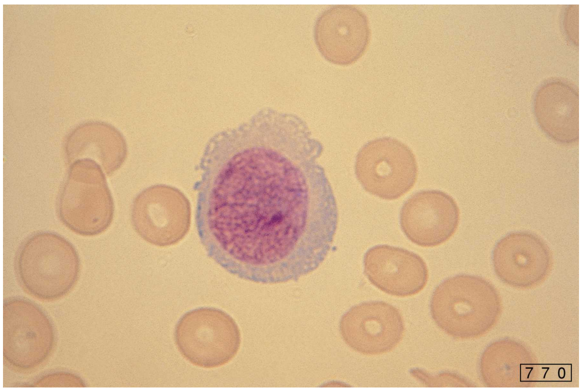


Рис. V-78. ОМЛ-М5а (костный мозг).
Монобласты имеют округлое ядро и относительно широкий слой цитоплазмы.

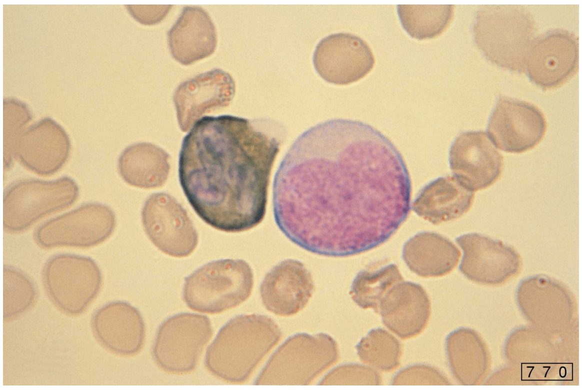


Рис. V-79. ОМЛ-М5а (окраска на пероксидазу, костный мозг)
Монобласты (справа) негативны по миелопероксидазе . Гранулоциты явно позитивны.

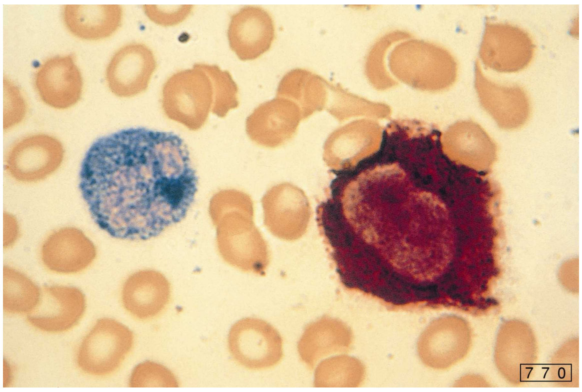


Рис. V-80. ОМЛ-М5а (двойная окраска на эстеразы).
Монобласт (справа) сильно окрашивается на α-нафтилбутиратэстеразу.

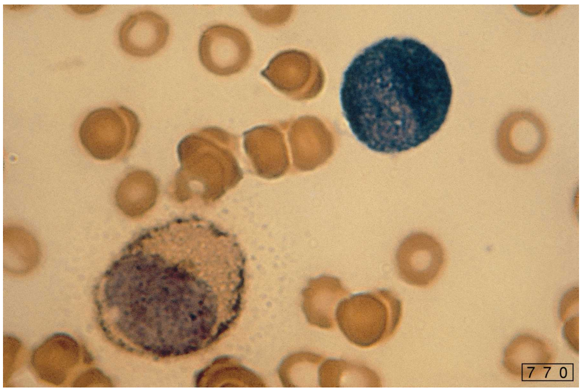


Рис. V-81. ОМЛ-М5а (тест на ингибирование фторидом натрия).
После окраски на эстеразу монобласт (снизу слева) был подвернут подавлению активации в тесте на ингибирование фторидом натрия.

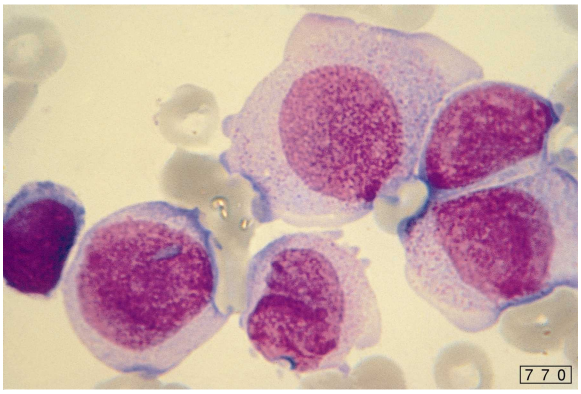


Рис. V-82. ОМЛ-М5а (костный мозг).

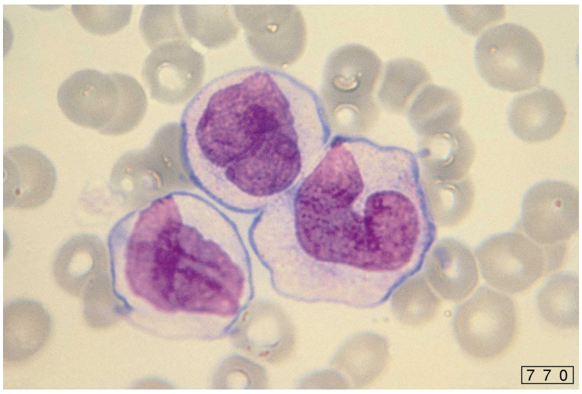


Рис. V-83. ОМЛ-М5а (периферическая кровь).
Периферическая кровь в том же случае, что и на рисунке слева.

6) Острая эритроидная лейкемия (ОМЛ М6).

Эритролейкемия (ОМЛ М6а)

При эритролейкемии эритробласты составляют не менее 50% всех нуклеированных клеток и, кроме того, миелобласты составляют не менее 20% неэритробластоидных клеток.

Чистая эритроидная лейкемия (ОМЛ М6b)

При чистой эритроидной лейкемии эритробласты составляют не менее 80% всех нуклеированных клеток с дисплазией. Миелобласты возрастают в меньшей степени.

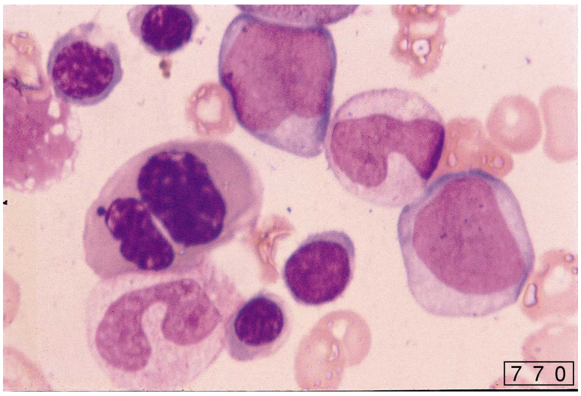


Рис. V-84. ОМЛ-М6а (костный мозг).
58-летний мужчина, Hb 4,4 г/л, содержание белых клеток в крови $6{,}1\times10^9$/л.

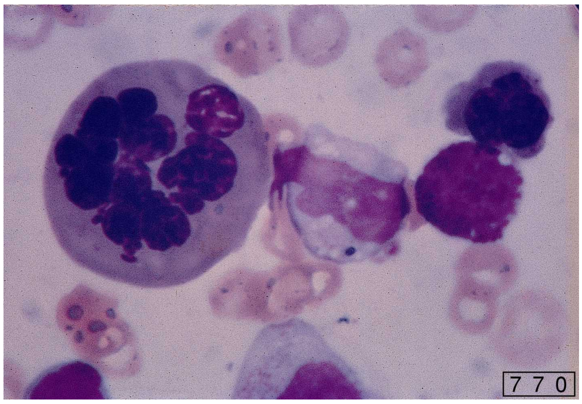


Рис. V-85. ОМЛ-М6а (костный мозг).

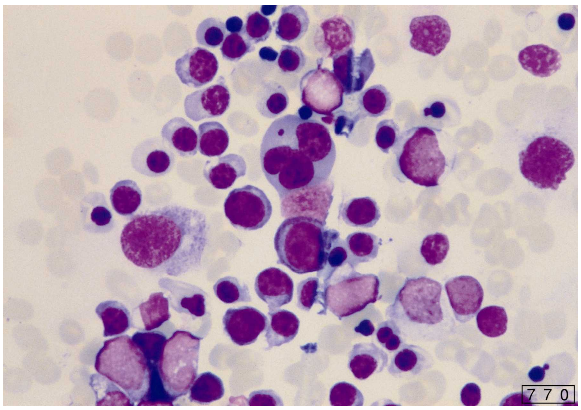


Рис. V-86. ОМЛ-М6а (костный мозг).

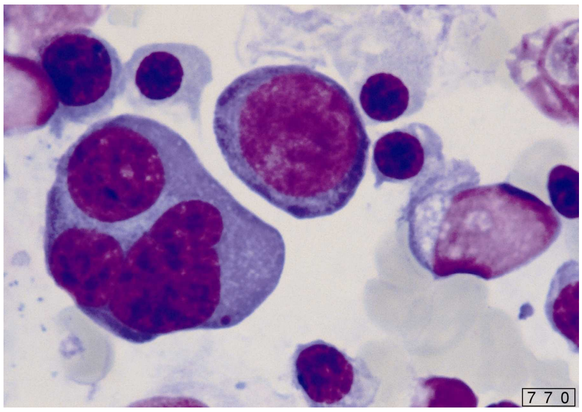


Рис. V-87. ОМЛ-М6а (костный мозг).

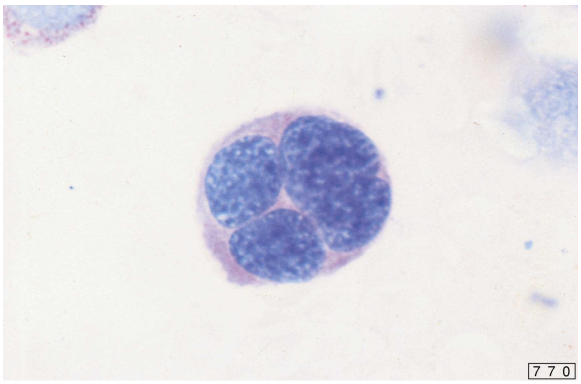


Рис. V-88. Эритробласт, окрашиваемый перйодной кислотой/реактивом Шиффа.
То же случай, что и на рис. V-84.

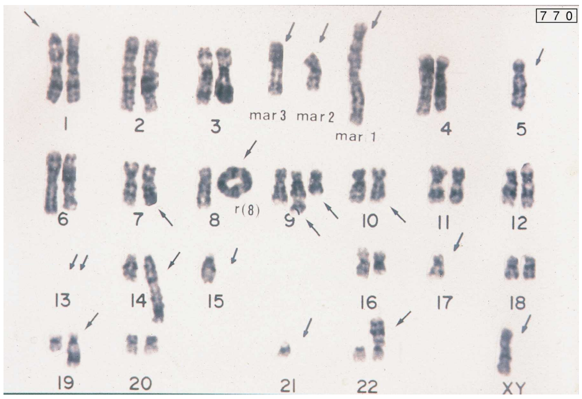


Рис. V-89. Кариотип в случае на рис. Fig. V-84.
При М6 часто бывают комплексные хромосомные аберрации. При острых лейкемиях относительно редки кольцевые хромосомы, как r(8) в данном случае (22%), но при этом чаще всего они встречаются при М6[18].

7) Острая мегакариобластная лейкемия (ОМЛ М7).

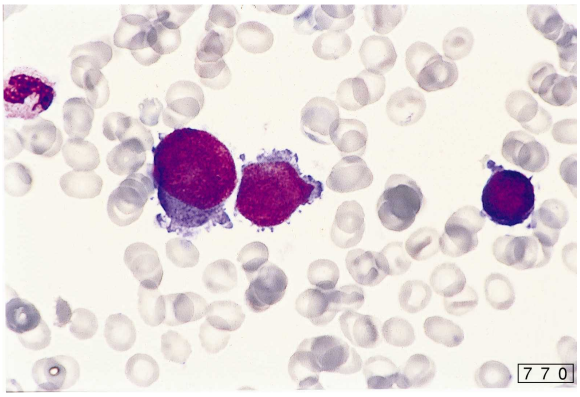


Рис. V-90. ОМЛ-М7 (костный мозг).
Позитивность на CD 41 и антиген тромбоцитов.
(С любезного разрешения д-ра Масао Томонаги).

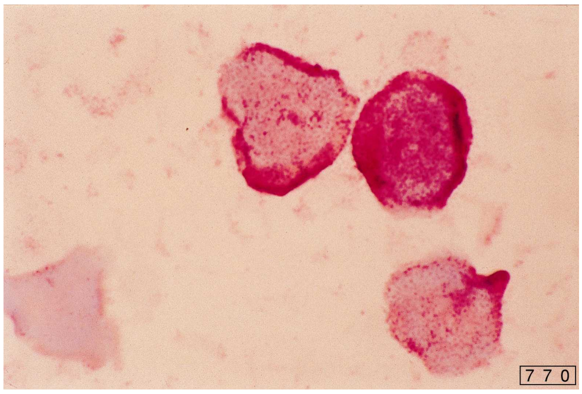


Рис. V-91. ОМЛ-М7.
CD41-позитивные клетки при мегакариобластной лейкемии.
(С любезного разрешения д-ра Масао Томонаги).

Рис. V-92. Кариотип при ОМЛ-М7.
2-летняя девочка, содержание белых клеток в крови $9{,}2\times10^9$/л (3% бластов с цитоплазматическими вздутиями), содержание тромбоцитов $1{,}3\times10^9$/л; $CD41^+$, $CD42b^+$, сильное окрашивание на полифенолоксидазу при электронной микроскопии.

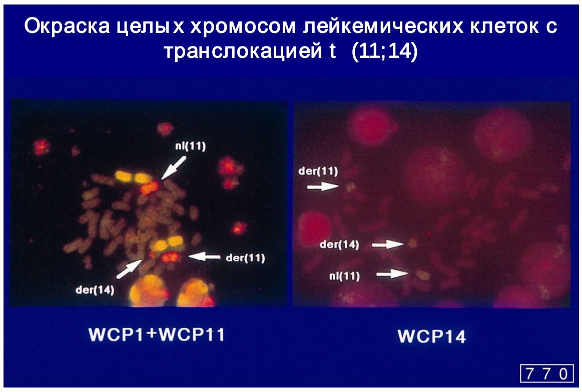


Рис. V-93. Изображение хромосом, полученное методом FISH для случая на рис. V-92.
Слева видно, что часть хромосомы 11 перешла на хромосому 14. Справа видно, что часть хромосомы 14 перешла на хромосому 11.

Рис. V-94 Классификации мегакариобластных лейкемий на основе морфологических характеристик поверхности клеток и их частоты [19] (Breton-Gorius 1986)

Фаза дифференцировки бластов / Характеристики поверхности клеток	I	II	III	IV
Антиген региона гистосовместимости (HLA-DR)	+	+ ～ —		—
Виментин	+			
Полифенолоксидаза	+	+	+	+
Гликопротеины IIb/IIIa		+	+	+
Гликопротеин Ib		+ ～ —	+	+
Антиген, свазаный с фактором VIII			+	+
Фактор роста из тромбоцитов (PDGF)			(Диффузность)	(Гранулярность)
Частота	24.6%		78.4%	

5. Острые лейкемии неясного клеточного происхождения

1) Острые недифференцированные лейкемии:
Отсутствуют четкие морфологические, цитохимические и поверхностные маркеры клеточных линий.

2) Острые двухфенотипные лейкемии:
В костном мозге сосуществуют бласты миелоидных и лимфоидных рядов.

3) Острые двуфенотипные лейкемии
Морфологические признаки клеток миелоидного и лимфоидного ряда имеются у одной и той же клетки.

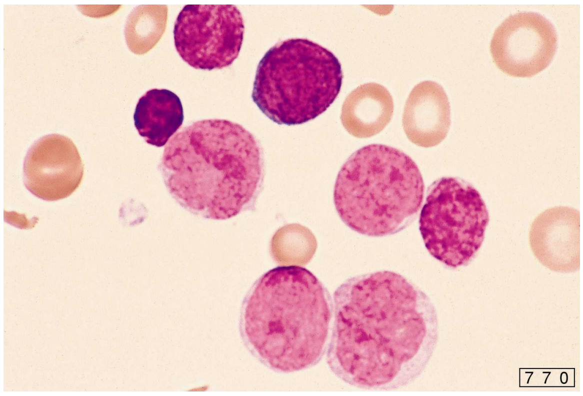


Рис. V-95. Острая лейкемия неясного клеточного происхождения.
(С любезного разрешения д-ра Масао Томонаги).

Около 30% этих лейкемий позитивны по маркеру В-клеток CD10^{+}) и имеют филадельфийскую хромосому. Кроме того, в некоторых случаях имеются аномалии 11q23, такие как транслокация 4;11. Случаи с наличием клеток Т-клеточного и миелоидного ряда часто имеют комплексные хромосомные аберрации.

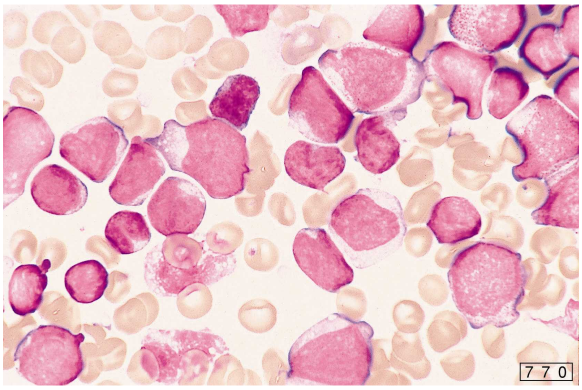


Рис. V-96. Острая лейкемия неясного клеточного происхождения.
(С любезного разрешения д-ра Масао Томонаги).

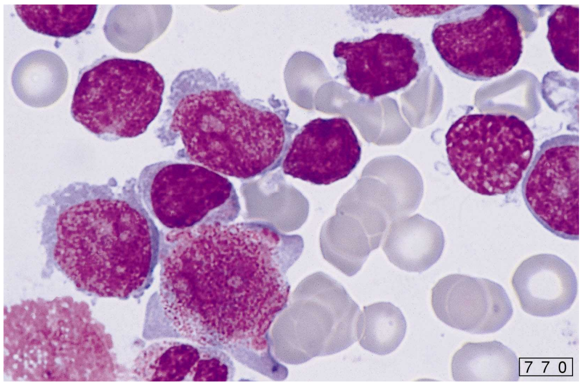


Рис. V-97. Острая лейкемия неясного клеточного происхождения.
(С любезного разрешения д-ра Масао Томонаги).

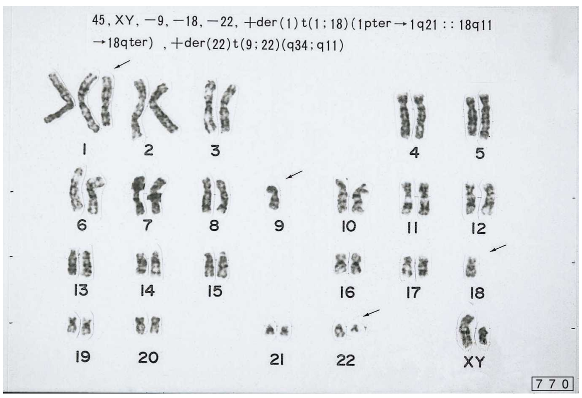


Рис. V-98. Кариотип при острой двуфенотипной лейкемии.

Ранг	В-лимфоциты	Т-лимфоциты	Миелоидный ряд
2	CytCD79a CytIgM CytCD22	CD3 (m/cyt) Anti-TCR	MPO
1	CD19 CD20 CD10	CD2 CD5 CD8 CD10	CD13 CD33 CD65 CD117
0.5	TdT CD24	TdT CD7 CD1a	CD14 CD15 CD64

Рис. V-99. Метод ранжирования на основе маркеров (предложен EGRI). 770

Глава VI. B-клеточные неоплазии.

1. Неоплазии B-клеточных предшественников.
2. Неоплазии зрелых B-клеток.
3. B-клеточные пролиферативные процессы с неясным потенциалом злокачественности.

1. Неоплазии B-клеточных предшественников.

Лимфобластная лейкемия клеток-предшественников/лимфобластная лимфома

Тип		
1)	ALL-t(9;22)(q34;q11.2);BCR/ABL	Острая лимфобластная лейкемия с транслокацией 9;22
2)	ALL-t(v;11q23); с перестройкой гена MLL	Острая лимфобластная лейкемия с аномалиями 11q23
3)	ALL-t(12;21)(p13;q22); TEL/AML-1	Острая лимфобластная лейкемия с транслокацией 12;21
4)	ALL-t(1;19)(q23;p13.3);PBX1/E2A	Острая лимфобластная лейкемия с транслокацией 1;19
5)	ALL, гипердиплоидная	Острая лимфобластная лейкемия с гипополиплоидией
6)	ALL, гипердиплоидией>50	Острая лимфобластная лейкемия с гипердиплоидией

1) Острая лимфобластная лейкемия с транслокацией 9;22   ALL-t(9;22)(q34;q11.2);BCR/ABL

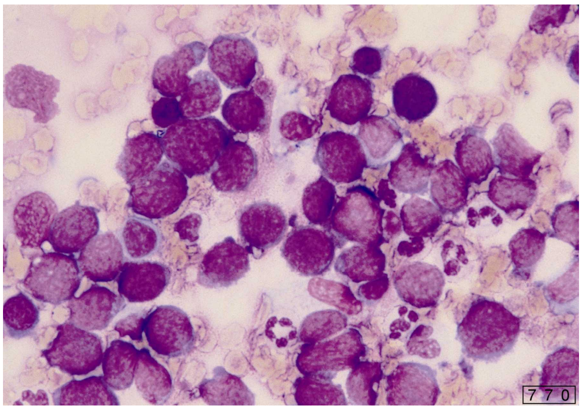


Рис. VI-1. ОЛЛ с транслокаций 9;22 (костный мозг).
32-летний мужчина, содержание белых клеток в крови 63,6 $\times 10^9$/л, в периферической крови 79% бластов, в костном мозге 97% бластов, $CD10^+$, $CD19^+$, $CD20^-$, HLA-DR^+

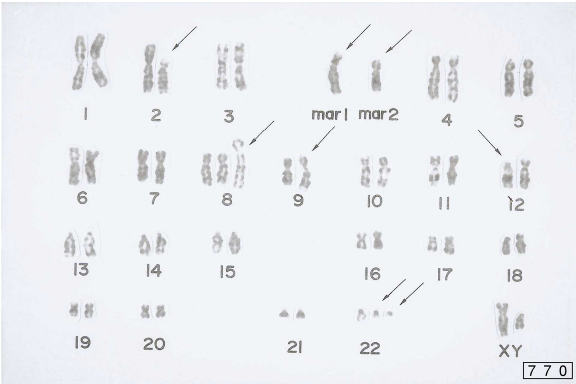


Рис. VI-2. Кариотип в случае на рис. VI-1.
Вдобавок к транслокации 9;22 наблюдается еще одна филадельфийская хромосома и многие другие аномалии

Базовая информация: Экспрессия и генетический тип B-клеточных неоплазий (p95)

2) Острая лимфобластная лейкемия с аномалиями 11q23: ALL-t(v;11q23) и перестройкой гена MLL.

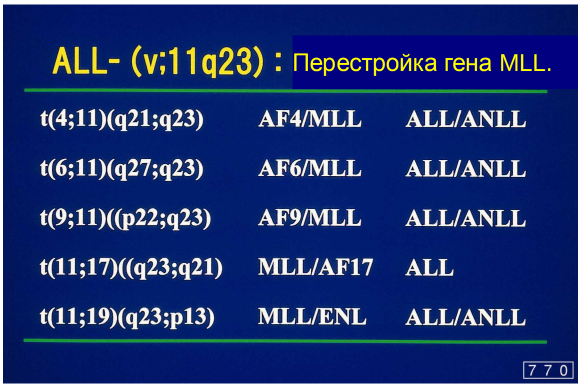


Рис. VI-3. Генотип при ОЛЛ с аномалией по 11q23.

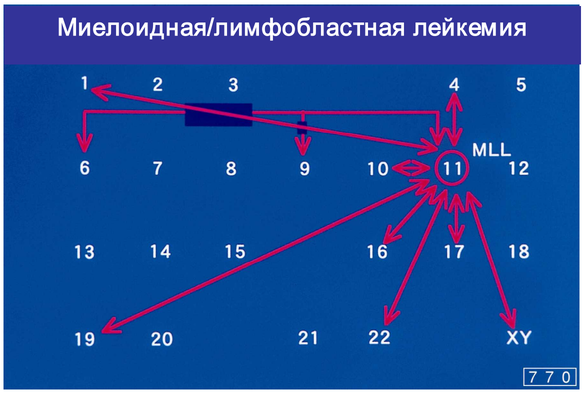


Рис. VI-4. Хромосома-участница транслокации 11q23 (MLL).

i. Транслокация 4;11: t(4;11)(q21;q23) AF4/MLL

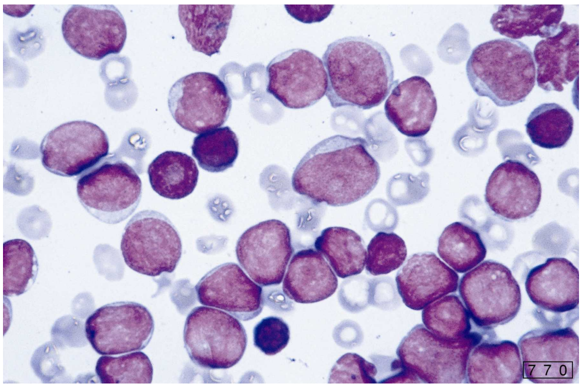


Рис. VI-5. Лейкемия с транслокацией 4;11.
35-летняя женщина, содержание белых клеток в крови 301,1×10^9/л, Hb 4,8 г/100 мл, $CD20^-$, $CD33^-$, $CD34^-$, $CD38^+$
(Клинический диагноз: ОЛЛ)

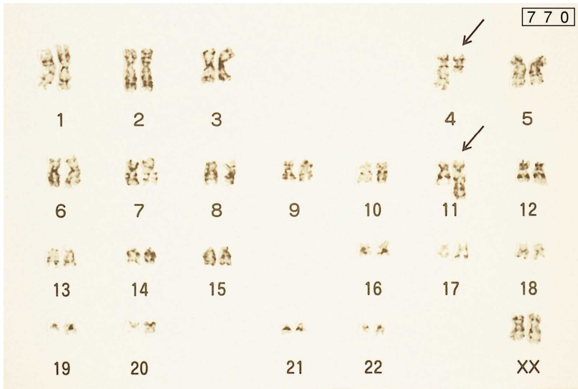


Рис. VI-6. Кариотип в случае на рис. VI-5.
4b, XX, t(4;11)(q21;q23).

ii. Транслокация 6;11: t(6;11)(q27;q23)

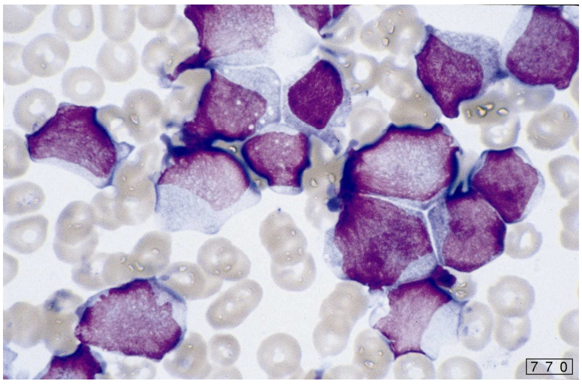


Рис. VI-7. Лейкемия с транслокацией 6;11.
18-летний мужчина, содержание белых клеток в крови 57,2×10^9/л, $CD13^+$, $CD33^+$, $CD38^+$
(Клинический диагноз: ОМЛ М5а)

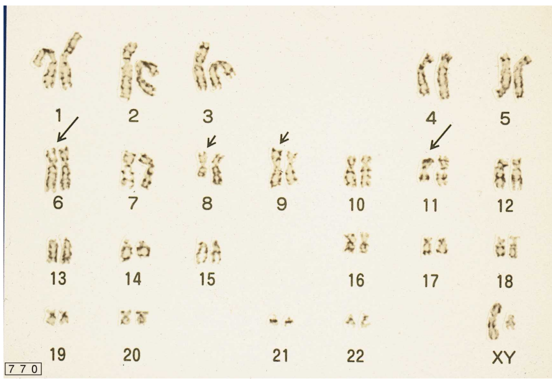


Рис. VI-8. Кариотип в случае на рис. VI-7.
46, XY, t(6;11)q27;q23), t(8;9)(q13;p13).

iii. Транслокация 9;11: t(9;11)(q22;q23) AF9/MLL

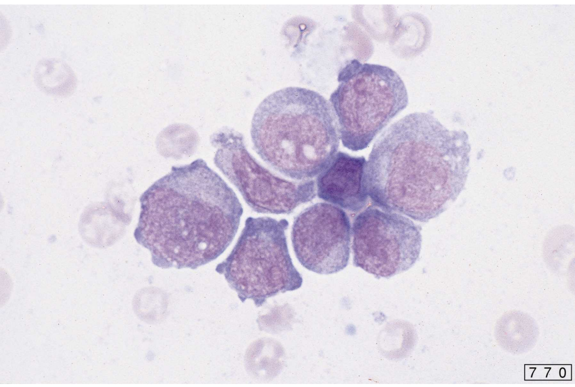


Рис. VI-9. Лейкемия с транслокацией 9;11.
80-летний мужчина, содержание белых клеток в крови 44,3×10^9/л, 97 % бластов, CD4$^-$, CD8$^-$, CD11c$^+$, CD13$^+$, CD33$^+$, CD34$^-$, пероксидаза (-), бутиратэстераза (+), ингибирование фторидом натрия (+), хлорацетат (-)
(Клинический диагноз: AML M5a).

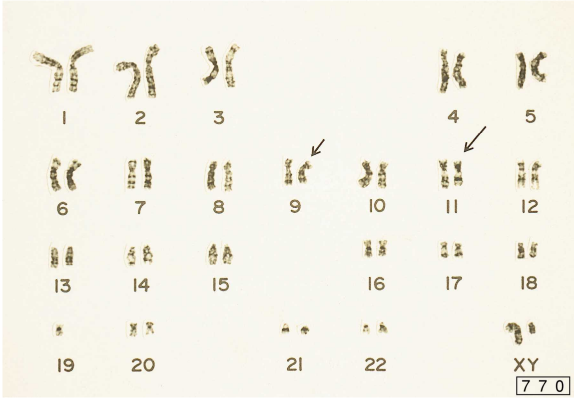


Рис. VI-10. Кариотип в случае на рис. VI-9.

iv. Транслокация 11;14: t(11;14)(q23;q32) MLL/AF14

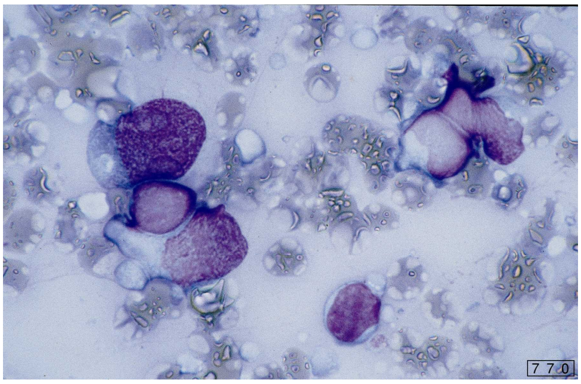


Рис. VI-11. Лейкемия с транслокацией 11;14.
38-летняя женщина, содержание белых клеток в крови 1,7×10^9/л, 32% бластов (сухой мазок костного мозга), двухсторонняя паховая лимфаденопатия (диаметр 5 мм)

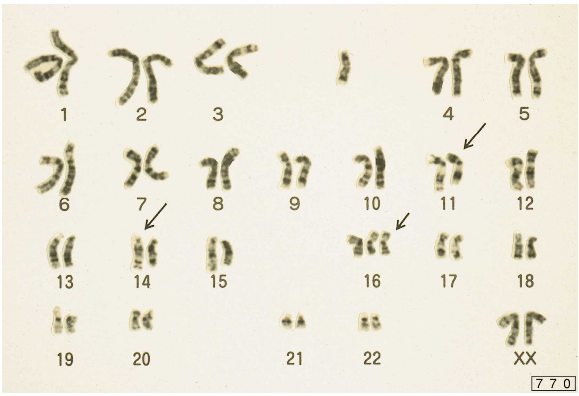


Рис. VI-12. Кариотип в случае на рис.VI-11.
48, XX, +16, +обломок, t(11;14)(q23;q34).

v. Транслокация 11;17: t(11;17)(q23;q32) MLL/AF17

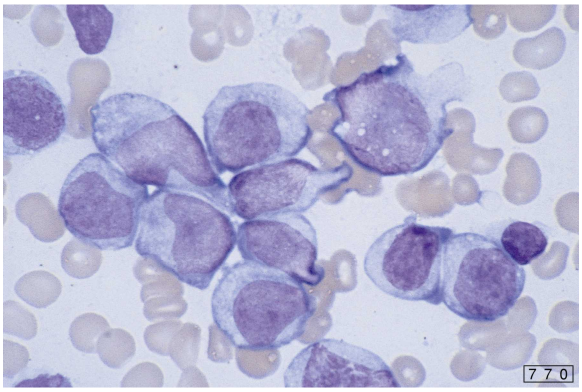


Рис. VI-13. Лейкемия с транслокацией 11;17.
68-летняя женщина, содержание белых клеток в крови 2,3×10^9/л, CD4$^+$, CD13$^+$, CD56$^+$, пероксидаза (+), бутиратоксидаза (+)
(Клинический диагноз: AML M5a)

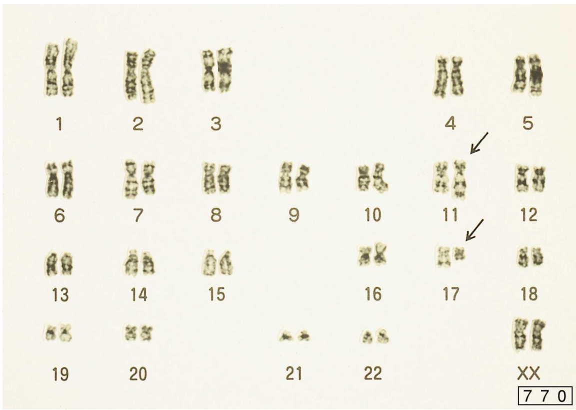


Рис. VI-14. Кариотип в случае на рис. VI-13.
46, xx, t(11;17)(q23;q21).

vi. Транслокация 11;19: t(11;19)(q23;q13) MLL/ENL

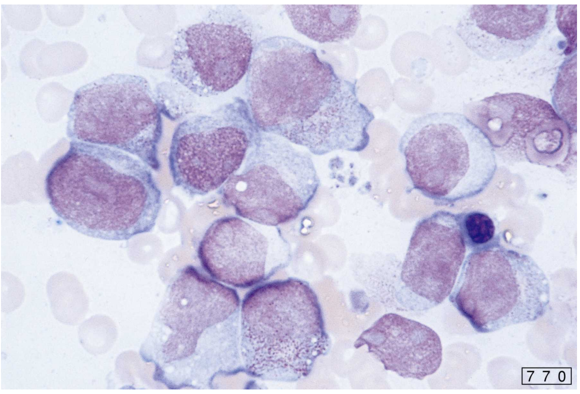


Рис. VI-15. Лейкемия с транслокацией 11;19.
91-летняя женщина, содержание белых клеток в крови $30{,}5 \times 10^9$/л, CD^+, CDB^-, $CD33^-$, $CD71^+$, HLA-DR
(Клинический диагноз: AML M5b)

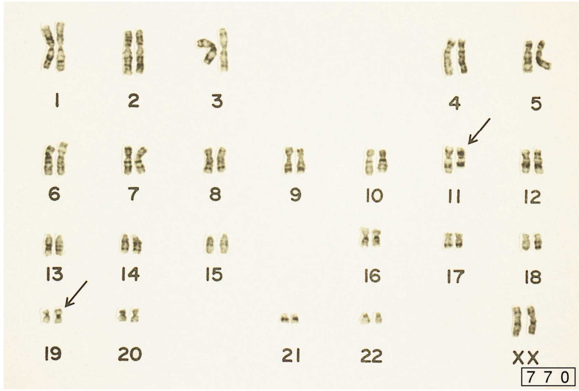


Рис. VI-16. Кариотип в случае на рис. VI-15.

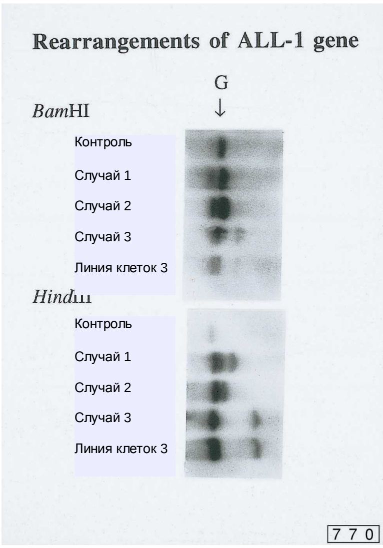


Рис. VI-17. Перестройка гена MLL (11q23).

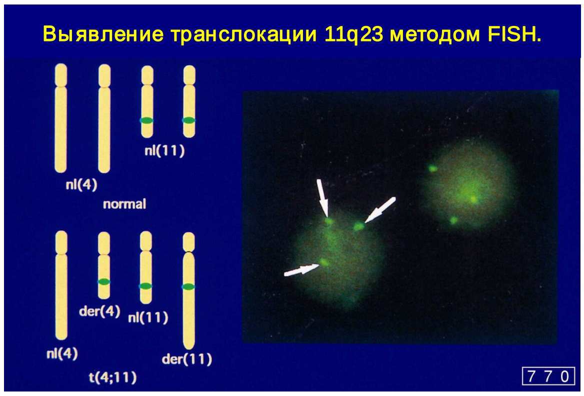


Рис. VI-18. Выявление транслокации 11q23 методом FISH.
Стрелка с ориентацией от 1 часа показывает нормальную хромосому 11. Стрелки от 12 и 9 часов показывают транслокации хромосом 4 и 11.

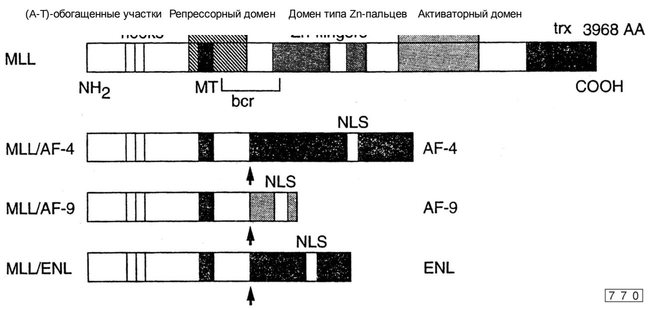


Рис. VI-19. Сравнение структур слитных генов MLL.

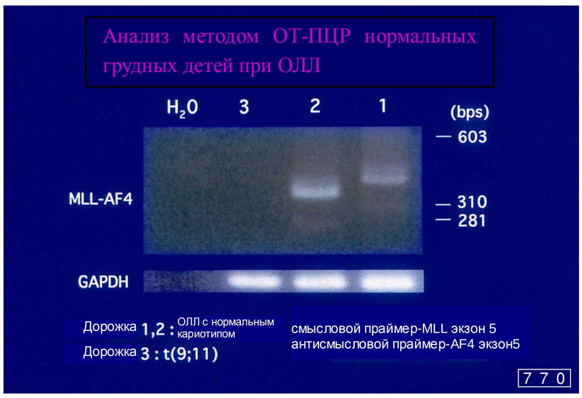


Рис. VI-20. Выявление слитных генов MLL методом ОТ-ПЦР.
Аномалии гена AF4 иногда выявляются у детей при ОЛЛ с нормальным кариотипом (дорожки 1,2). При ОЛЛ трудно получить нормальную фигуру митоза. Поэтому диагноз "нормальный кариотип" иногда ставится по небольшому числу наблюдений.

Подробная информация: Различия между случаями острой лейкемии с аномалиями по 11q23 у детей и у взрослых (p95).

3) Острая лимфобластная лейкемия с транслокацией 12;21: ALL-t(12;21)(p13;q22), TEL/AML 1

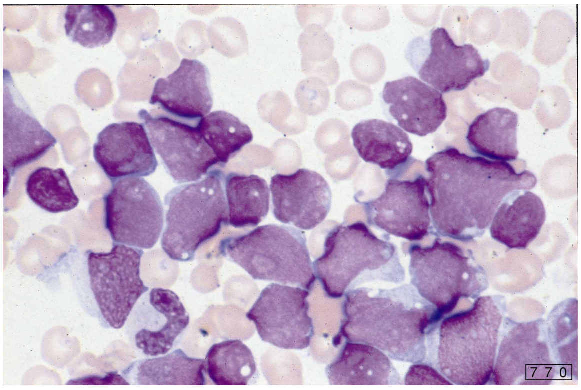


Рис. VI-21. Лейкемия с транслокацией 12;21. Антигенные характеристики: CD10+, CD19+ и HLA-DR+. Такой тип часто встречается у детей с лейкемией.

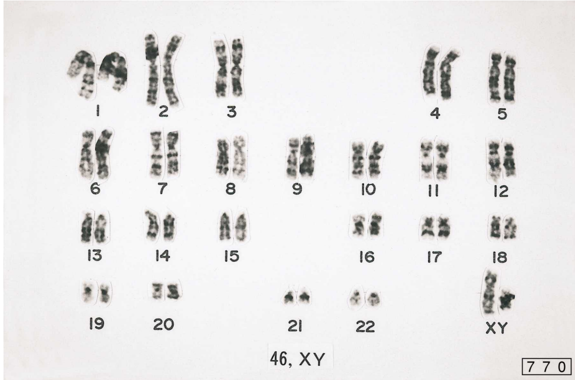


Рис. VI-22. Кариотип в случае на рис. VI-21. Транслокацию нельзя подтвердить общепринятой дифференциальной окраской хромосом по Гимса. В этом случае для диагноза применяют FISH или генный анализ.

Рис. VI-23. Хромосома-участница транслокации 12q13 (ген TEL).

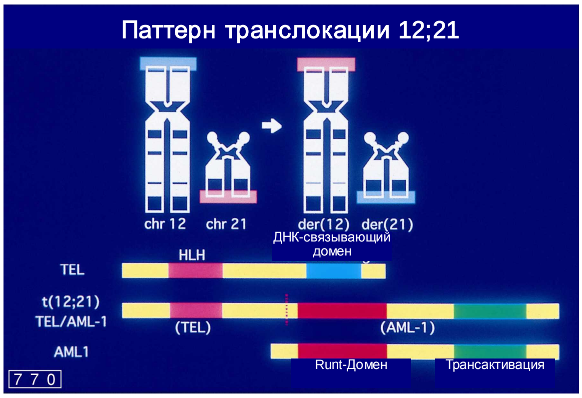


Рис. VI-24. Схема транслокации 12;21 и структура слитного гена.

Верх: Структура гена TEL.

Середина: структура слитного гена TEL/AML-1.

Низ: Структура гена AML-1.

Рис. VI-25. Что такое ген TEL?

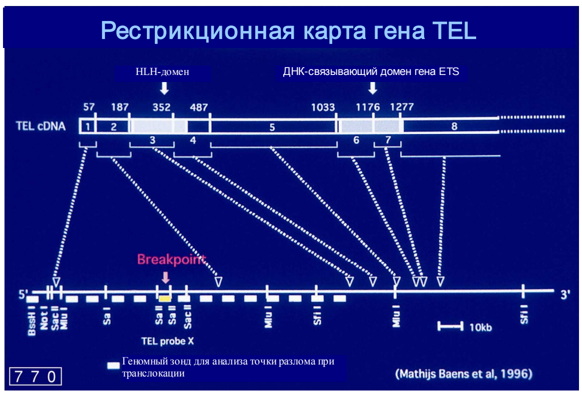


Рис. VI-26. Рестрикционная карта гена TEL.

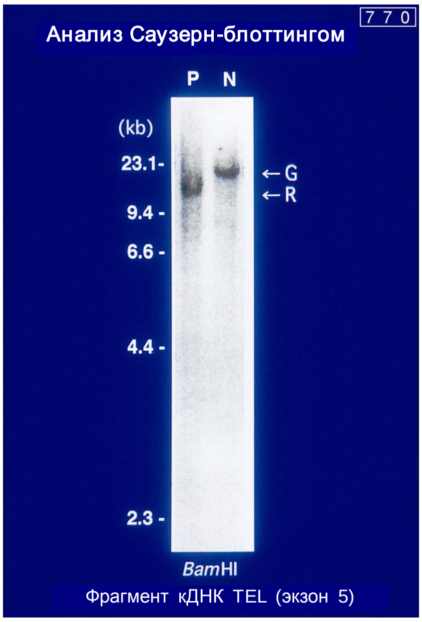


Рис. VI-27. Выявление перестройки гена TEL Саузерн-блоттингом.
P: ДНК пациента, N: ДНК нормального человека,
R: Полоса, характерная для перестройки.

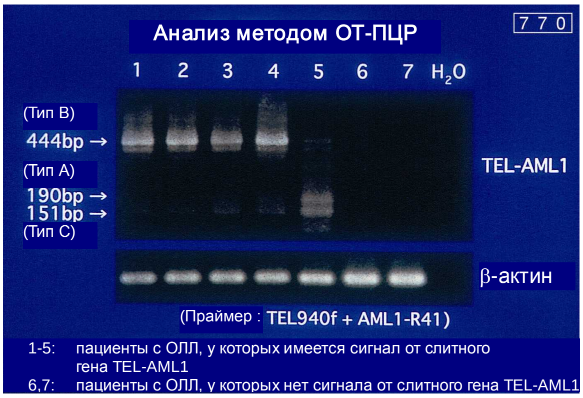


Рис. VI-28. Выявление перестройки гена TEL методом ОТ-ПЦР.
Продукты типа A (190 пар оснований), типа B B(444 п.о.) и типа C (151 п.о.) выявлены с праймером (TEL940f+AML-1−R41).
Тип B выявлен в случаях 1-4, тип A и тип B в случае 5.

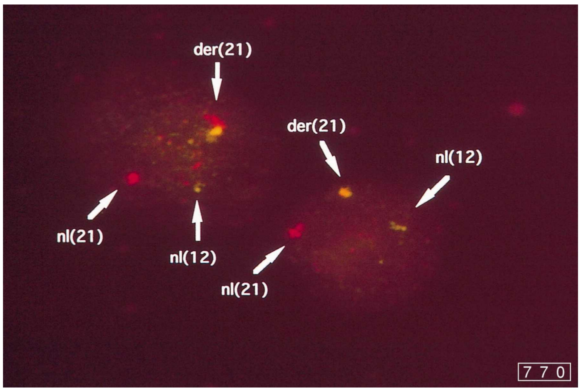


Рис. VI-29. Выявление транслокации гена TEL методом FISH.
Часть гена TEL (936e2 Yac) и часть гена AML-1 (81271 YAC) помечены для FISH зеленым и красным, соответственно. В таком случае нормальная хромосома 12 (nl12), нормальная хромосома 21 (nl21) и транслоцированная хромосома 21 определяются по зеленому цвету, красному цвету и желтому цвету (или сочетанию красного с зеленым).

Рис. VI-30. Выявление аномалий гена TEL при лейкемии с нормальным кариотипом у ребенка.
Аномалии гена TEL выявлены в 15% случаев лейкемии у детей в Японии.

4) Острая лимфобластная лейкемия с транслокацией 1;19:t(1;19)(q23;p13.3) PBX1/E2A.

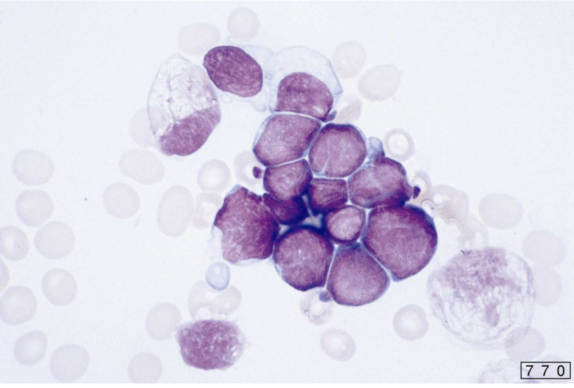


Рис. VI-31. Лейкемия с транслокацией 1;19.
11-летний мальчик, содержание белых клеток в крови 105,9 $\times 10^9$/л, в периферической крови 91% бластов, $CD10^+$, $CD19^+$, $HLA\text{-}DR^+$, увеличение лимфатических узлов (-).

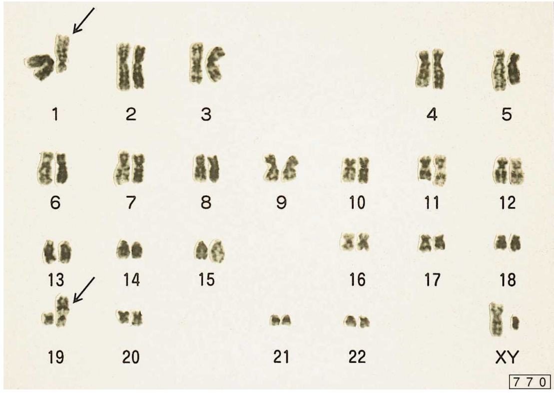


Рис. VI-32. Кариотип в случае на рис. VI-31.

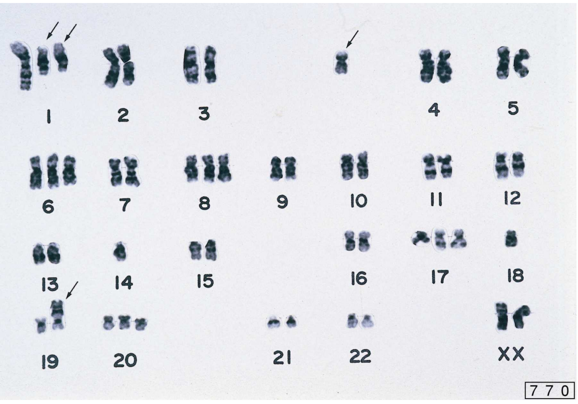


Рис. VI-33. Транслокация 1;19 с +der (1).
В случаях с транслокацией 1;19 часто наблюдают кариотип с +der (1) (трисомия по 1p).

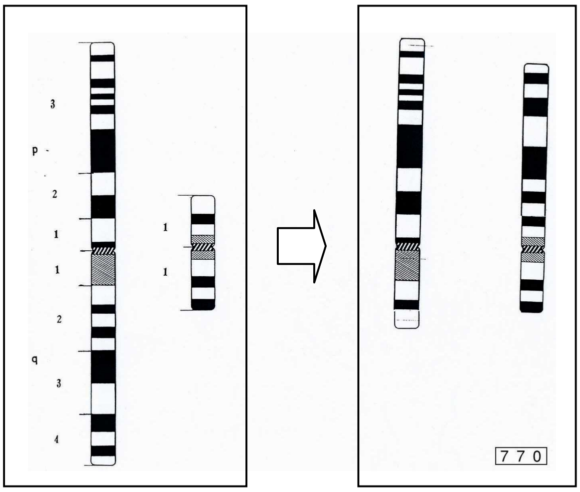


Рис. VI-34. Схема транслокации 1;19.

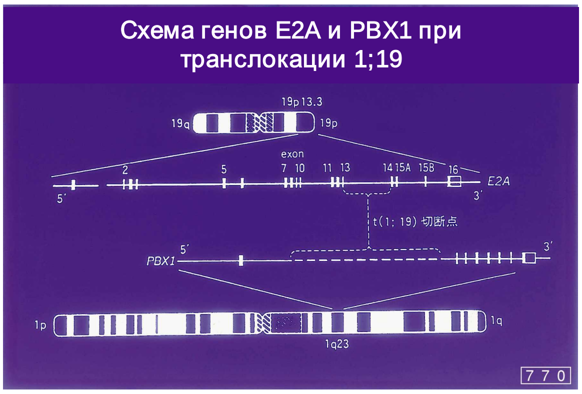


Рис. VI-35. Схема генов E2A и PBX1 при транслокации 1;19.
Разлом часто происходит между экзонами 13 и 14 гена E2A и экзонами 1 и 2 гена PBX1.

Рис. VI-36. Прогноз для случаев с комбинацией транслокации 1;19 и аномалией P53.
Прогноз для случаев с комбинацией транслокации 1;19 и аномалией P53 плохой.
(С любезного разрешения д-ра Ясухиде Хайаши, Онкологический центр Гунма).

2. Неоплазии зрелых В-клеток.

1) Хроническая лимфоцитарная лейкемия /мелколимфоцитарная лимфома.
2) Пролимфоцитарная В-клеточная лейкемия.
3) Лимфоплазмацитарная лимфома/макроглобулинемия Валденстрома.
4) Лимфома маргинальной зоны селезенки.
5) Ворсистоклеточная лейкемия.
6) Неоплазии плазматических клеток.
   Миелома плазматических клеток.
   Плазмацитома.
   Патологические отложения моноклональных иммуноглобулинов.
7) Патология тяжелых цепей иммуноглобулинов.
   В-клеточная лимфома лимфоидной ткани, связанной со слизистыми оболочками (MALT-лимфома).
8) В-клеточная лимфома маргинальной зоны лимфатического узла.
9) Фолликулярная лимфома.
10) Лимфома из клеток мантии.
11) Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома.
12) Крупноклеточная В-клеточная лимфома средостения (тимуса).
13) Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома.
14) Первичная эффузионная лимфома.
15) Лимфома/лейкемия Беркитта.
16) Лимфоматоидный грануломатоз.

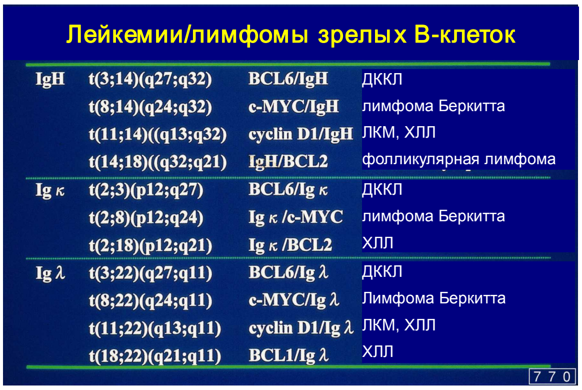


Рис. VI-37. Хромосомные аберрации, генные аномалии и типы неоплазий зрелых В-клеток.

Разлом хромосом происходит у 14g32, 2p12 b 22q11 в участках тяжелых (IgH), легких Igλ и к-цепей (Igк) иммуноглобулинов, соответственно.

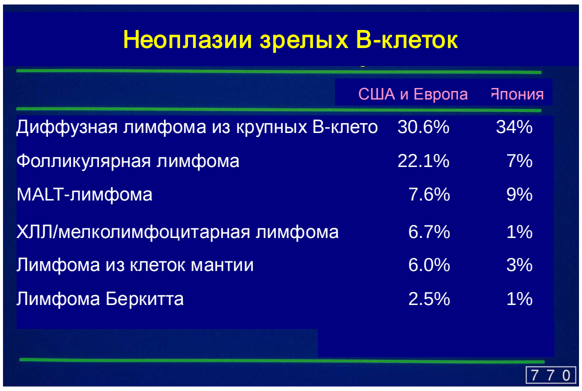


Рис. VI-38. Частота неоплазий зрелых В-клеток.

Процент неходжкинских лимфом. Данные по США и Европе взяты с модификаций из таблицы 6.01 в ссылке 4. Данные по Японии цитированы в ссылке 21.

Базовая информация: Географические различия у неоплазий зрелых В-клеток (p96)

1) Хроническая лимфоцитарная лейкемия/мелколимфоцитарная лимфома

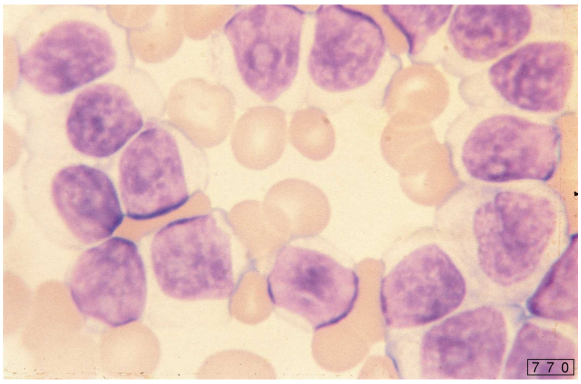


Рис. VI-39. Хроническая лимфоцитарная лейкемия.
70-летняя женщина, содержание белых клеток в крови 200×10^9/л, концентрированный ядерный хроматин и мало цитоплазмы, $CD5^+$, $CD10^-$ $CD20^+$.

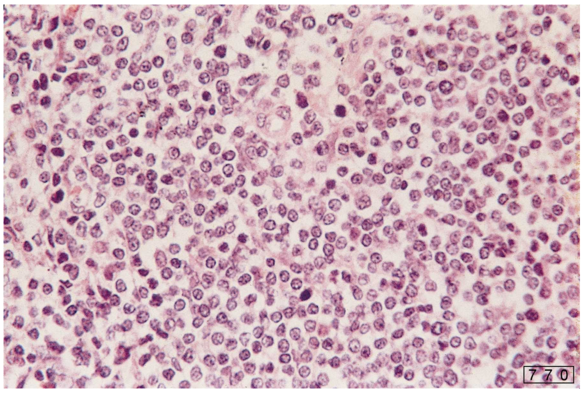


Рис. VI-40. Мелколимфоцитарная лимфома (окраска гематоксилином).

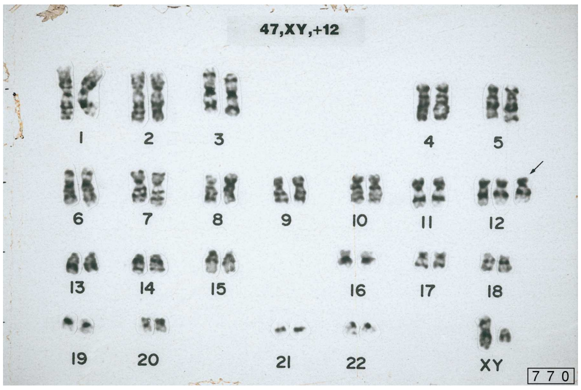


Рис. VI-41. Кариотип при ХЛЛ с +12.
Трисомия по хромосоме 12 в случае на рис. VI-40.

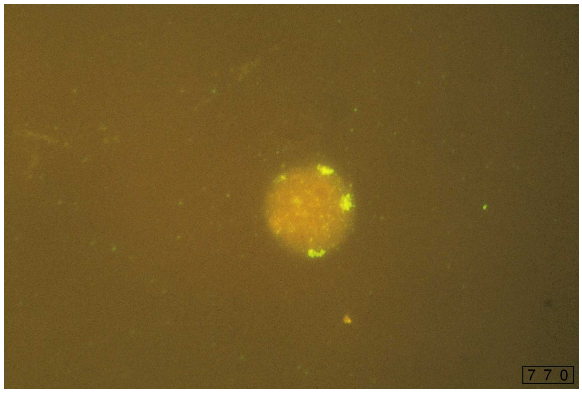


Рис. VI-42. Выявление +12 методом FISH.
FISH демонстрирует наличие трисомии по хромосоме 12 в 78% клеток.

Рис. VI-43. Генная перестройка при ХЛЛ.
Генные перестройки при ХЛЛ редки с участием mcr или 5'-конца bcl-2 и бывают с участием bcl-1 и bcl-3. Стрелки указывают полосы, соответствующие перестройкам.

	Хромосомная аберрация	Ген рака / ген подавления рака	Частота (%)
B-ХЛЛ	+12	неизвестен	30
	del/t(13q)	делеция, захватывающая ген RB	20
	14q+/t14(q)		20
	t(11;14)(q13;q32)	BCL1/IGH	
	t(14;18)(q32;q21)	IGH/BCL2	
	t(2;14)(p13;q32)	IGLk/IGH	
	t(14;19)(q32;q13)	IGH/BCL3	
	del(6q)	неизвестен	10
T-ХЛЛ	Inv(14)(q11q32)	TCRα/TCL-1	40
	T(14;14)(q11;q32)	TCRα/TCL-1	
	del/t(14)(q11)	неизвестен	

Рис. VI-44. Хромосомные аберрации при хронических лимфоцитарных лейкемиях.

770

Подробная информация: Сравнение хромосомных аберраций при ХЛЛ в США и в Японии (p96)
Подробная информация: Сравнение генных перестроек при ХЛЛ в США и в Японии (p96).

2) Пролимфоцитарная В-клеточная лейкемия.

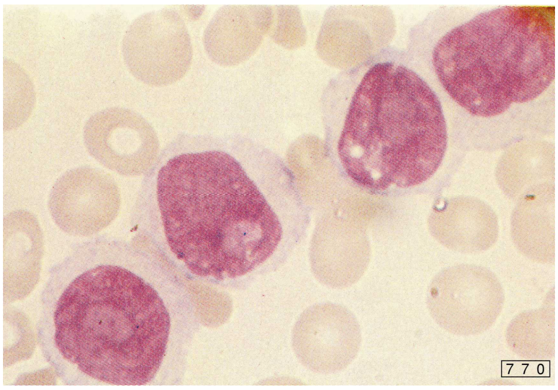


Рис. VI-45. Пролимфоцитарная В-клеточная лейкемия.

72-летняя женщина, содержание белых клеток в крови $26{,}2\times10^9$/л. Клетки среднего и крупного размера имеют выраженное ядрышко. Пролимфоциты составляют до 85% лимфоцитов периферической крови.

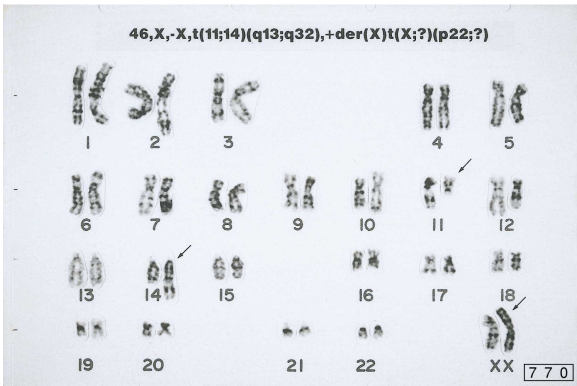


Рис. VI-46. Кариотип в случае на рис. VI-45.

Чаще имеет место аномалия 14q32, но иногда, как в данном случае, имеет место t(11;14) (q13;q32).

3) Лимфоплазмацитарная лимфома /макроглобулинемия Валденстрома.

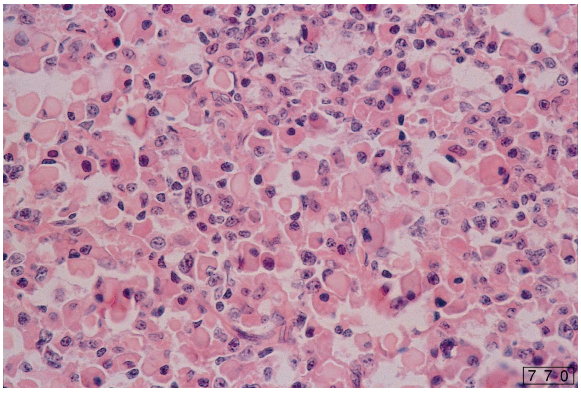


Рис. VI-47. Лимфоплазмацитарная лимфома (образец среза костного мозга).

54-летняя женщина, содержание белых клеток в крови $9{,}2\times10^9$/л, 10% аномальных клеток в периферической крови.

IgG 12 мг/мл, IgA 9 мг/мл, IgM 15 мг/мл, белок Бенс-Джонса отсутствует. Маркеры лимфоидных клеток в периферической крови: $CD5^-$, $CD10^-$ и $CD20^+$

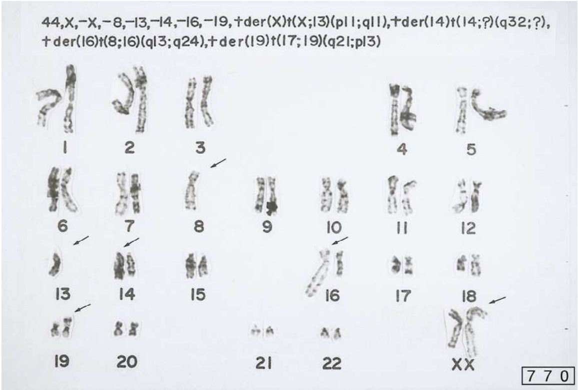


Рис. VI-48. Кариотип в случае на рис. VI-47.

В этом случае вдобавок к аномалии 14q имеются многие другие. Примерно в 50% случаев ЛПЛ имеет место t(9;14)(p13;q32). Считается, что эта транслокация вызывает нарушение контроля гена PAX-5, который находится в участке 9p13.

4) Ворсистоклеточная лейкемия.

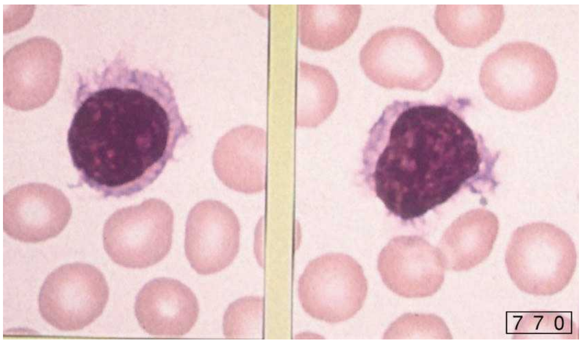


Рис. VI-49. Ворсистоклеточная лейкемия.

88-летняя женщина, содержание белых клеток в крови $4{,}4\times10^9$/л, 38% аномальных клеток.

По клеточной поверхности равномерно распределены короткие и тонкие выросты[22].

(С любезного разрешения д-ра Норихико Хино, Госпиталь Куре Киосай)

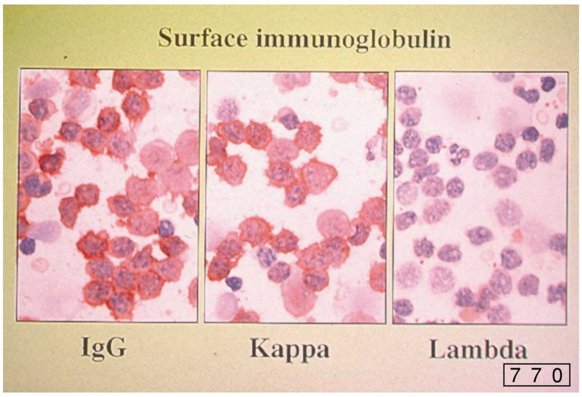


Рис. VI-50. Цитохимические результаты для случая на рис. VI-49.

Результат: IgG^+, $IGLk^+$ и $IgL\lambda^-$.

(С любезного разрешения д-ра Норихико Хино).

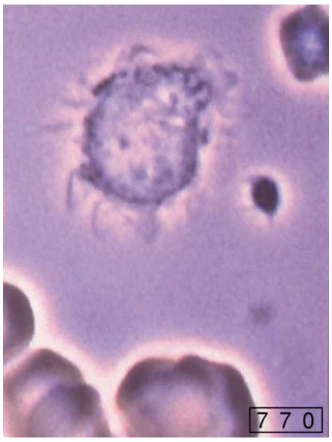


Рис. VI-51a. Результат фазово-контрастной микроскопии для случая на рис.VI-49.

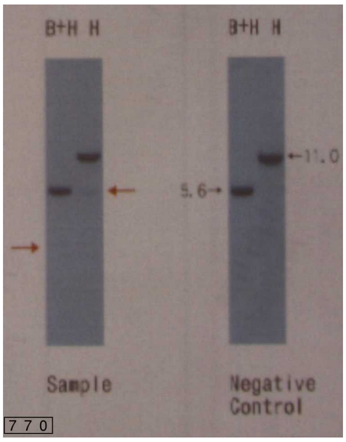


Рис. VI-51b. Перестройка IgH в случае на рис. VI-49.

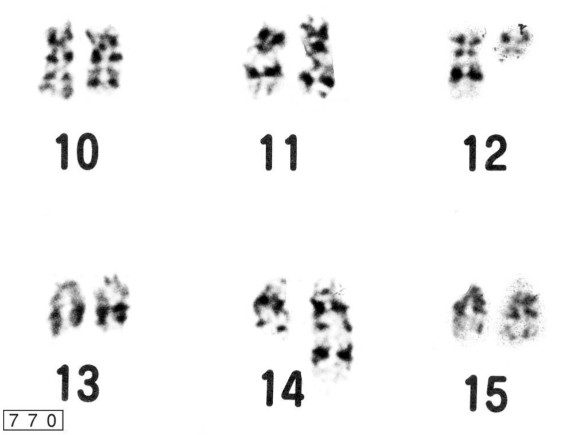


Рис. VI-52. Кариотип в случае на рис. VI-49. 46, XY, del (7) (32), t(12;14)(q13;q32), транлокация 12;14.

5) Неоплазии плазматических клеток. Плазмацитарная миелома.

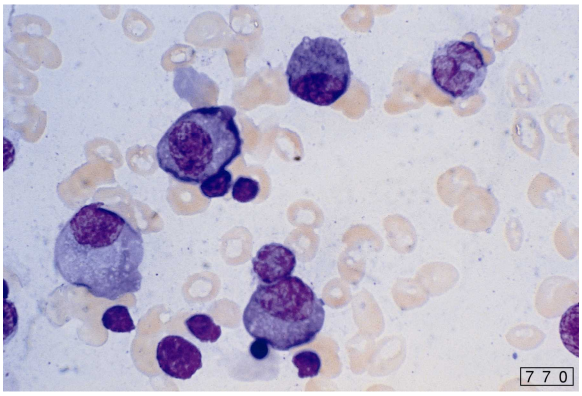


Рис. VI-53. Плазмацитарная миелома.
52-летняя женщина, содержание белых клеток в крови $5{,}7\times10^9$/л, Hb 10,5 г/100 мл, 10% плазматических клеток в костном мозге , IgG κ- типа, белков Бенс-Джонса нет.

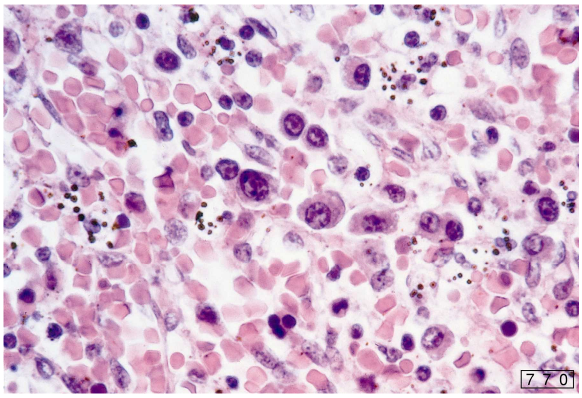


Рис. VI-54. Срез костного мозга в случае на рис. VI-53 (окраска гематоксилином).

Рис. VI-55. Остеоклазия обеих плечевых костей в случае на рис. VI-53.
В этом случае остеоклазия наблюдалась также в черепных костях и подвздошной кости.

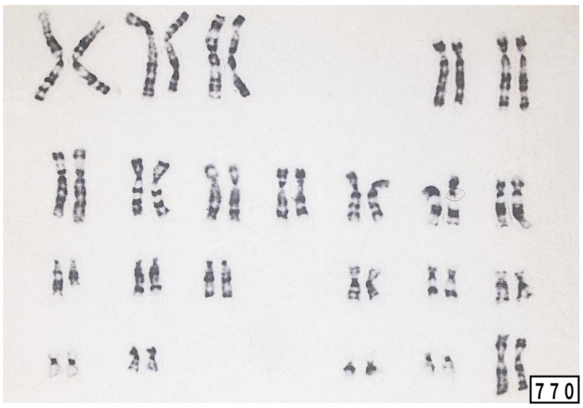


Рис. VI-56. Кариотип, демонстрирующий 13q-.
О кариотипе с делецией 13q сообщается в 79% случаев миеломы. Соответственно, частыми являются хромосомные транслокации 13q32, в которых участвуют 11q13 (циклин D1), 4p16 (рецептор-3 фактора роста фибробластов, FGFR3), 16q24 (фактор активации макрофагов, c-MAF) и другие хромосомы.

6) Фолликулярная лимфома.

Фолликулярная лимфома часто развивается у людей старше 50 лет и представляет собой гиперплазию малых лимфатических узлов, протекающую без симптомов. Доля фолликулярной лимфомы среди всех не-Ходжкинских лимфом в Японии и других азиатских странах невысока (7%), около трети от того, что имеет место в США и Европе.

Выделяют три стадии этой болезни, которые определяются по числу центробластов при обследовании ткани. При этом подсчитывают число центробластов в 10 неопластических фолликулах под микроскопом при увеличении ×40. На стадиях 1, 2 и 3 их имеется 0-5, 6-15 и более 15 в поле зрения, соответственно.

При фолликулярной лимфоме иммуноокрашивание дает результат CD5$^-$, CD10$^+$, CD20$^+$ и BCL2$^+$. Генетические типы включают в себя транслокацию между 18q21 (BCL2) и геном тяжелой цепи (IgH) или легкой цепи ((IgLk, IgLλ).

Генетический тип		
i	Транслокация 14;18	t(14;18)(q32;q21), IgH/BCL2
ii	Транслокация2;18	t(2;18)(p12;q21), IgLk/BCL2
iii	Транслокация18;22	t(18;22)(q21;q11), IgLλ/BCL2

i. Транслокация 14;18: t(14;18)(q32;21), IgH/BCL2

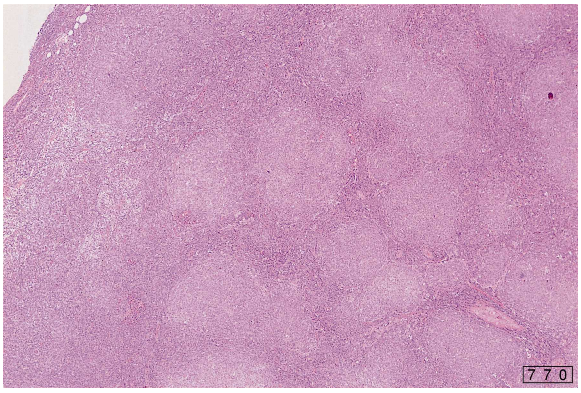


Рис. VI-57. Пример случая с транслокацией 14;18 (окраска гематоксилином).
36-летняя женщина, гиперплазия обоих шейных лимфатических узлов, содержание белых клеток в крови 3,7×10^9/л, Hb 12,8 г/100 мл; тромбоциты: 19,9×10^9/л. Диагноз: фолликулярная лимфома.

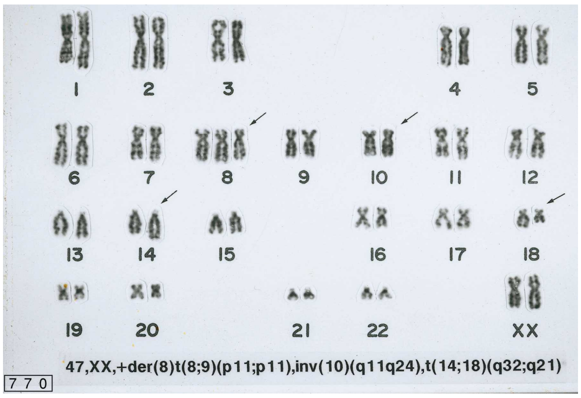


Рис. VI-58. Кариотип в случае на рис. VI-57.
Кроме транслокации 14;18 наблюдаются некоторые другие хромосомные аберрации.

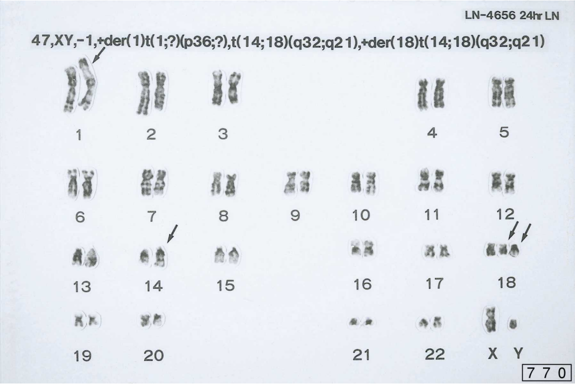


Рис. VI-59. Кариотип в тяжелом случае.
При развитии лимфомы часто наблюдают еще и транслоцированную хромосому 18, +del (18).

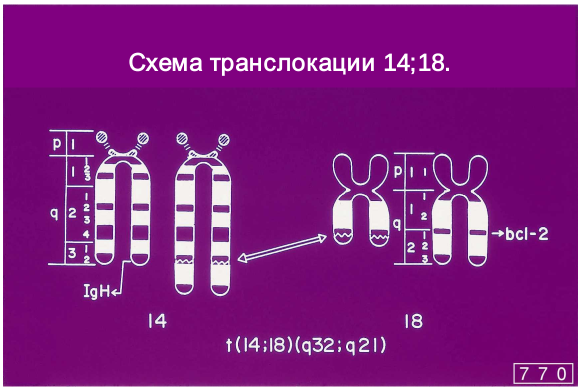


Рис. VI-60. Схема транслокации 14;18.
На хромосомах 14 и 18 находятся гены тяжелой цепи иммуноглобулинов (IgH) и ген BCL, соответственно. У этих генов происходит взаимная транслокация.

Рис. VI-61. Транслокация 14;18 и ее варианты.
Можно видеть варианты транслокации с легкой цепью (IgLk на хромосоме 2 и IgLλ на хромосоме 22) вместо тяжелой цепи иммуноглобулинов (IgH).

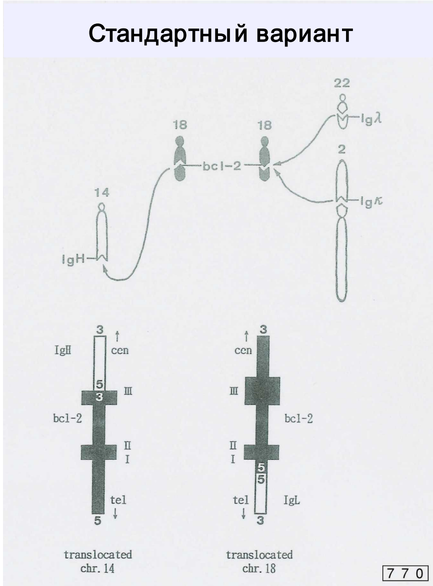


Рис. VI-62. Генная структура транслокации 14;18.

ii Транслокация 2;18: t(2;18)(p12;q21), IgLk/BCL2

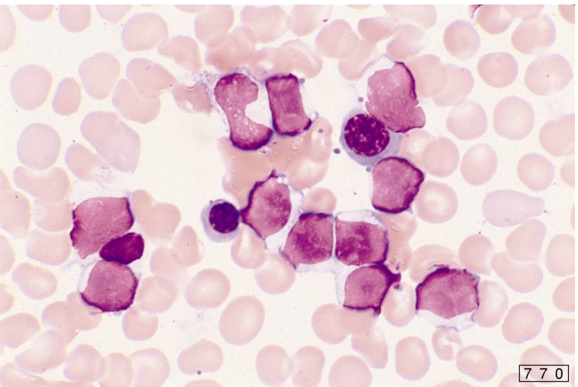


Рис. VI-63. Транслокация 2;18 (костный мозг).
60-летняя женщина, содержание белых клеток в крови 12,5×10^9/л, 32% нетипичных лимфоцитов. Кроме того в костном мозге наблюдается множество лимфоцитов среднего размера. Гиперплазия шейных лимфатических узлов (+).

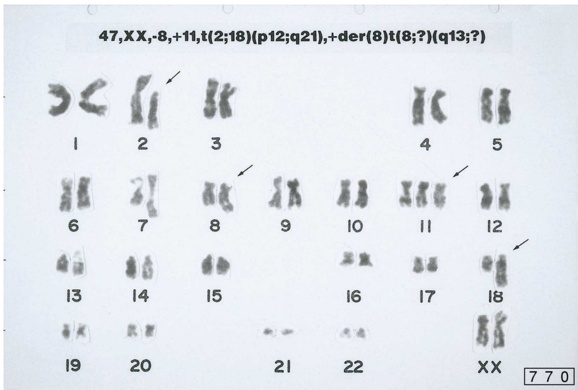


Рис. VI-64. Кариотип в случае на рис. VI-63.
Кроме транслокации 2;18 наблюдаются другие аномалии. Генная карта для BCL2 показана на рис. VI-69.

iii. Транслокация 18;22: t(18;22)(q21;q11), IGLλ/BCL2.

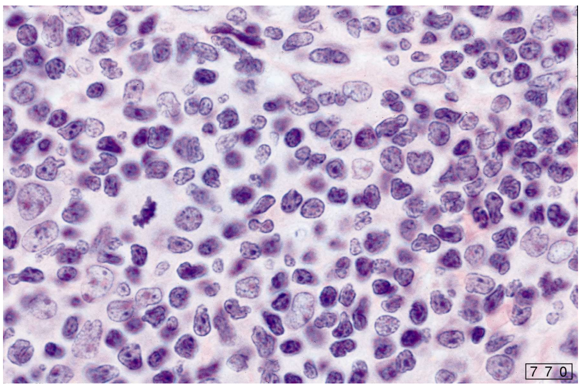


Рис. VI-65. Вид ткани при транслокации 18;22 (окраска гематоксилином).
53-летняя женщина, гиперплазия лимфатических узлов в левой подмышечной и обоих паховых областях. Содержание белых клеток в крови 29,7×10^9/л, 95% аномальных лимфоцитов. В левом подмышечном лимфоузле определена диффузная мелкоклеточная миелоидная лимфома, тип WF. Клиническая картина соответствует ХЛЛ.

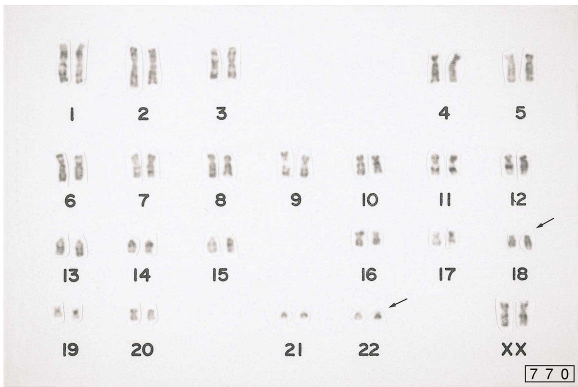


Рис. VI-66. Кариотип в случае на рис. VI-65.
Наблюдается транслокация 18;22. Карта генного анализа показана на рис. VI-70.

Рис. VI-67. Перестройка гена bcl-2 в случаях на рис. VI-63 и VI–65.

С обеих сторон видны полосы, соответствующие перестройке.

Рис. VI-68. Структура гена bcl-2 и место разлома при транслокации.

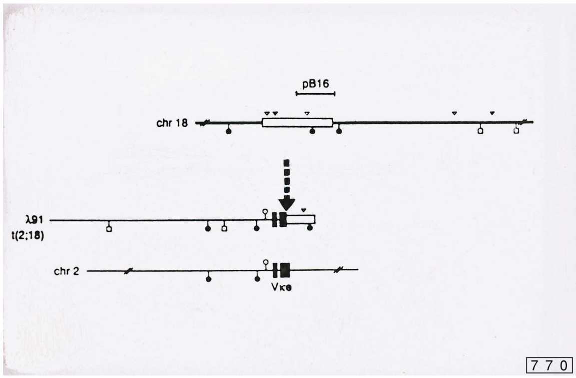


Рис. VI-69. Точка разлома гена BCL2 в случае на рис. VI-63[23].

Верх : Хромосома 18 (нормальная)

Середина : хромосома при транслокации 2;18

Низ : Хромосома 2 (нормальная)

Обозначения см. на рис. VI-70. Точки разлома находятся в пределах экзона 3 гена BCL-2.

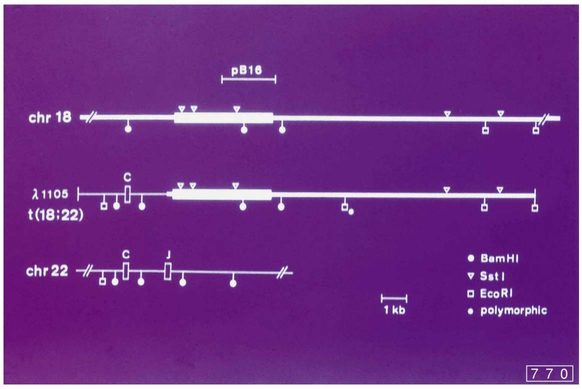


Рис. VI-70. Точка разлома гена BCL2 в случае на рис. VI-65[23].

В середине показана хромосома при транслокации 18;22. Точка разлома находится прямо перед экзоном 3 гена BCL2.

Сравнение Саузерн-блоттингом процентов случаев с перестройкой гена BCL-2 при фолликулярной лимфоме (FL) и диффузной литмоме (DL)

		FL	DL
Япония			
Matsuyama et al.	(1992)	42.3%	6.6%
Данное исследование	(1992)	45.5%	7.6%
США			
Weiss et al.	(1987)	88.8%	25.0%

770

Рис. VI-71. Частота перестроек гена BCL2 при фолликулярной лимфоме (FL) и диффузной лимфоме (DL) в США и Японии.

Частота случаев с перестройкой гена BCL2 в США выше, чем в Японии.

7) Лимфома из клеток мантии.

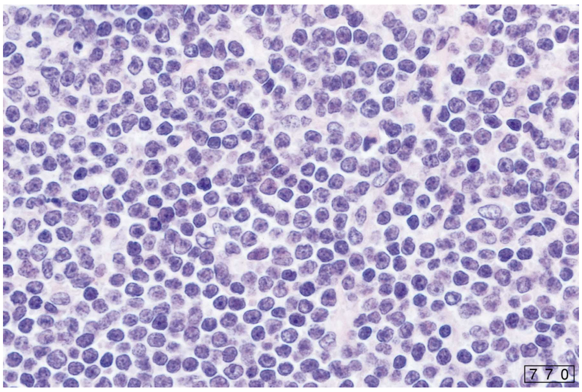


Рис. VI-72. Лимфома из клеток мантии (окраска гематоксилином).
60-летний мужчина (шейный лимфатический узел), стадия IIa, CD5+, CD10-, CD20+ и BCL2+, иРНК циклина D1 (+).

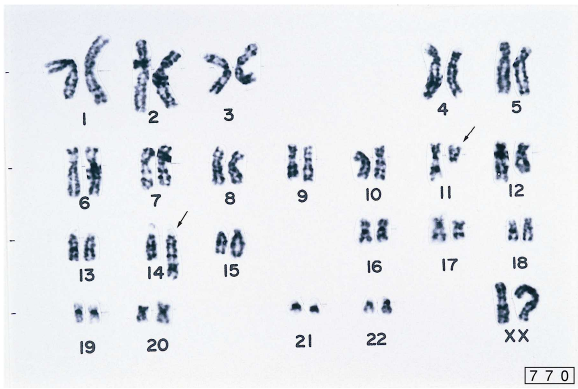


Рис. VI-73. Кариотип лимфомы из клеток мантии.
В 75% случаев обнаруживается t(11;14)(q13;q32). Другие аномалии иногда включают в себя делецию 13q14 , +12 и 17p-.

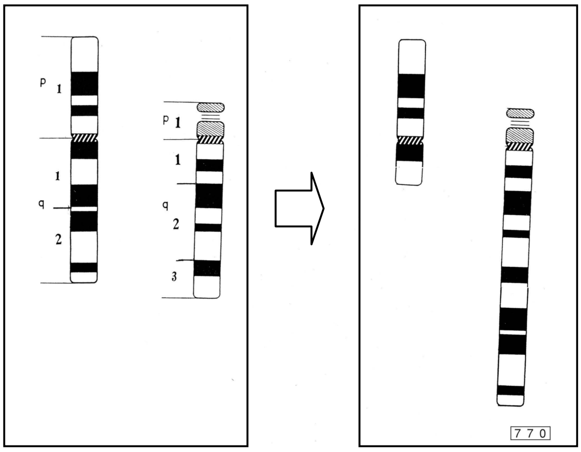


Рис. VI-74. Схема транслокации 11;14.

Рис. VI-75. Сравнение фолликулярной лимфомы, лимфомы из клеток мантии и маргинальной В-клеточной лимфомы

Фолликулярная лимфома	⇔	Лимфома из клеток мантии	⇔	Маргинальная В-клеточная лимфома
Нет половых различий	⇔	Преимущественно у мужчин	⇔	Преимущественно у женщин
Часто в лимфоузлах.	⇔	В лимфоузлах, но часто вне них.	⇔	Как правило вне лимфоузнов.
Вялотекущая, но неизлечимая	⇔	Плохой прогноз и высокая устойчивость к химиотерапии	⇔	Плохой прогноз. Иногда эффективна хирургия.
Образование фолликулов.	⇔	Малые и большие узлы, диффузный характер. Остается атрофический герминальный слой при отсутствии нормального плащевого слоя.	⇔	Лимфомы распределяются между фолликулами, оставляя их реактивными. Мантия остается и иногда внедряется внутрь.
Смесь расщепленных и нерасщепленных клеток.	⇔	Внезапное разрастание клеток срединного типа среднего и иногда большого размера.	⇔	Смесь клеток, имеющих вид центроцитов, и бластогенных клеток.
CD5-, CD10+, CD20+	⇔	CD5+, CD10-, CD20+	⇔	CD5-, CD10-, CD20+
BCL2+*	⇔	BCL2+	⇔	BCL2+
t(14;18)(q32;q31)	⇔	t(11;14)(q13;q32)	⇔	t(11;18)(q21;q21)
BCL2**	⇔	Циклин D1	⇔	API12-MALT1

* Иммуноокрашивание выявляет позитивность по BCL2 у всех вышеуказанных лимфом.

** Аномалия BCL2 гена при фолликулярной лимфоме контрастирует с негативностью по BCL-2 в нормальном герминальном центре.

(Хидео Накамура, цитировано по ссылке 21)

770

8) Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома.

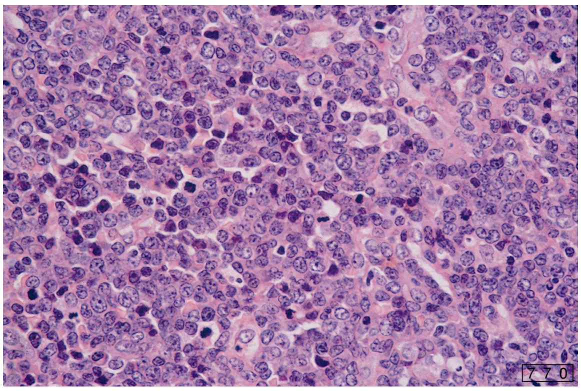


Рис. VI-76. Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (окраска гематоксилином).
Большая неопластическая клетка имеет ядро по меньшей мере в два раза крупнее, чем у малого лимфоцита. (С любезного разрешения д-ра Акихиро Кикучи, Госпиталь Университета Фукуока.)

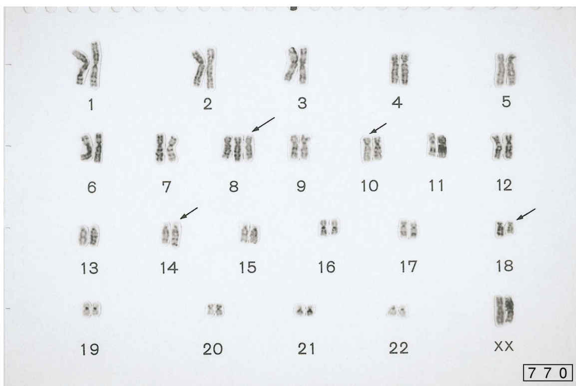


Рис. VI-77. Кариотип в случае на рис. VI-76.
Транслокацию 14;18 или 3q27 (BCL6) наблюдают примерно в 20% случаев. Эти случаи, как и данный, часто дополнительно имеют комплексные хромосомные аберрации.
(С любезного разрешения д-ра Акихиро Кикучи, Госпиталь Университет Фукуока).

9) Лимфома/лейкемия Беркитта

Генетический тип		
i	Транслокация 8;14	t(8;14)(q24;q34), MYC/IgH
ii	Транслокация 2;8	t(2;8)(p12;q24), IgLk/MYC
iii	Транслокация 8;22	t(8;22)(q24;q11), MYC/IGL λ

Краткая история изучения лимфомы Беркитта

1. Беркитт сообщает о челюстной саркоме, часто встречающейся как эндемическое заболевание в Африке у жителей экваториального высокогорья с влажным тропическим климатом. (1958)
2. Эпштейн и Барр с соавт. Epstein, Barr et al. 1964) окрыли в линии клеток саркомы вирусные частицы (Вирус Эпштейна-Барр).
3. Зех с соавт. (Zech et al., 1976), используя дифференциальное окрашивание хромосом хинокрином, продемонстрировали в такой лимфоме транслокацию 8;14.
4. Лимфомы с такими же патологическими чертами (спорадические) обнаружены вне Африки (1976).
5. Транслокация 8;14 представляет собой взаимную транслокацию генов MYC иIgH (1984).
6. Найдена разница между точками разлома гена MYC в эндемических и спорадических случаях (1986).
7. Лимфома Беркитта легко возникает у больных с ослабленной иммунной системой, в частности у ВИЧ-инфицированных. (1991).

770

Рис. VI-78. Краткая история изучения лимфомы Беркитта.

Клинические типы лимфомы Беркитта

1. Эндемическая ЛБ (эЛБ): Поражает челюстную область детей в возрасте 4-7 лет в Уганде (Африка).
2. Спорадическая ЛБ (сЛБ): Спорадически встречается у людей в возрасте 10-30 лет в непредсказуемых местах вне Африки. Реже поражает челюстные и чаще абдоминальные области.
3. Связанная с иммунодефицитом БЛ (идЛБ): Часто встречается у больных с ослабленной иммунной системой.

эЛБ тесно связана с вирусом ЭБ, тогда как сЛБ не имеет отношения к этому вирусу. Кроме того, при эЛБ точки разлома генов c-MYC и IgH иные, чем при сЛБ (Рис. VI-83), а также иная морфология (менее зрелая).

i. Транслокация 8;14: t(8;14)(q24;34), MYC/IgH

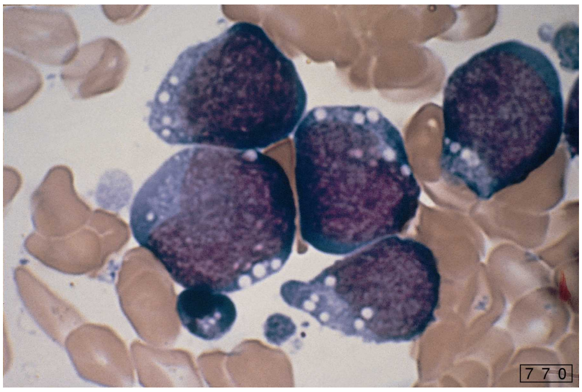


Рис. VI-79. Спорадическая лимфома Беркитта. 55-летний мужчина, 8,5 $\times 10^9$/л, 75% бластов. Характерны крупные клетки с диаметром в 3 раза больше, чем у эритроцитов, и с несколькими ядрышками. Цитоплазма относительно тонкая и сильно базофильная и содержит несколько мелких вакуолей. $CD19^+$, $CD20^+$, инфильтрация печени (+), увеличение лимфоузлов (+).

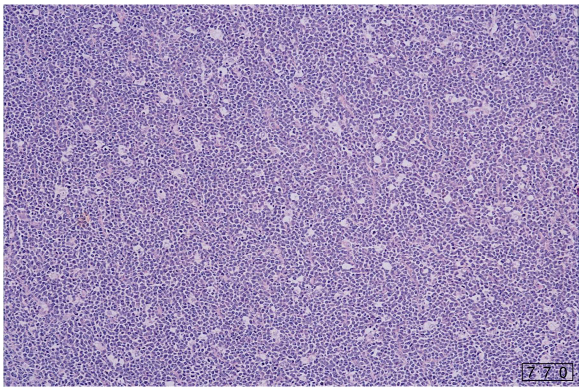


Рис. VI-80. Шейный лимфатичесий узел в случае на рис. VI-79 (окраска гематоксилином).

Диффузное монотонное разрастание базофильных клеток. Существенным является паттерн, напоминающий звездное небо.

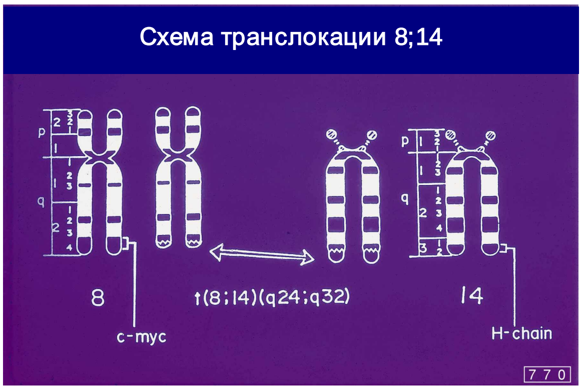


Рис. VI-81. Схема транслокации 8;14.
В 90% случаев имеет место транслокация 8, а в других – транслокация 2;8 или 8;22. Транслокация между геном C-MYC на хромосоме 8 и геном IgH на хромосоме 14 обеспечивает их расположение "голова к голове".

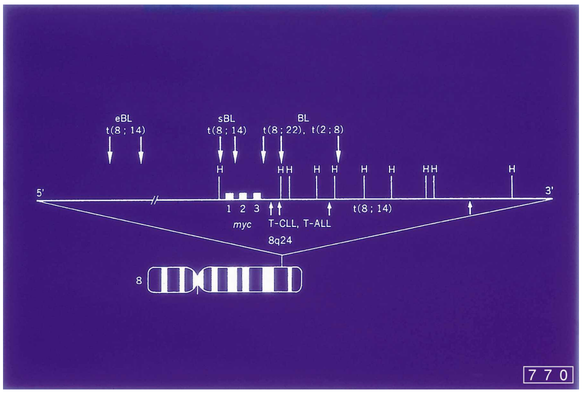


Рис. VI-83. Точка разлома хромосомы 8.
Точка разлома хромосомы 8 при эндемической ЛБ находится на 15 тыс. оснований выше 5'-конца гена с-MYC, а при спорадической – в интроне 1. Точка разлома на хромосоме 14 в гене IgH при эндемической ЛБ находится на границе с DVJ, и морфология клеток соответствует незрелым В-лимфоцитам, а при спорадической ЛБ она находится в участке переключения, и характеристики клеток больше соответствуют более зрелым онкогенным В-лимфоцитам, несущим иммуноглобулины..

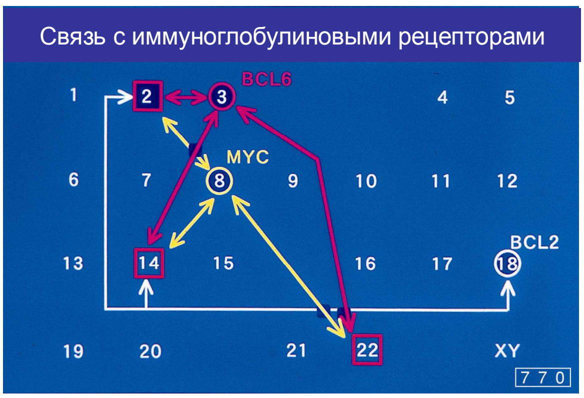


Рис. VI-85. Транслокация хромосом на гены, специфические для В-клеток.

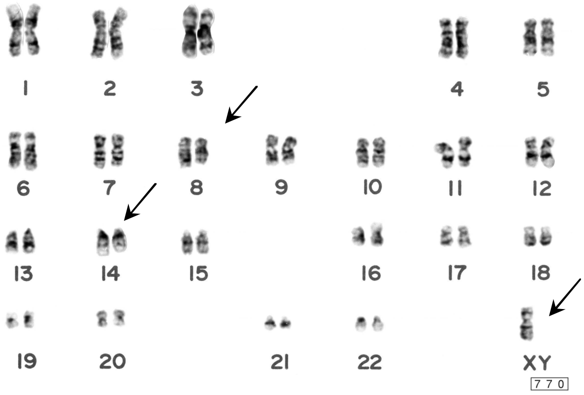


Рис. VI-82. Кариотип в случае на рис. VI-79.

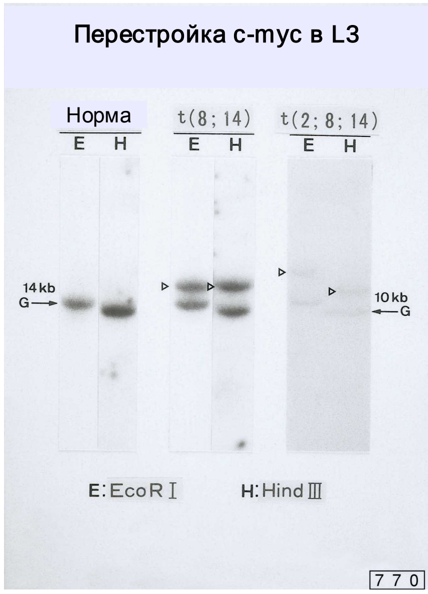


Рис. VI-84. Перестройка гена с-MYC в случаях на рис. VI-79 и VI-88.
Метка △показывает полосу, соответствующую перестройке..

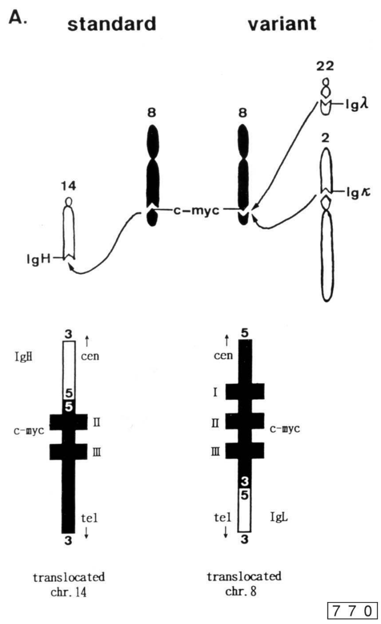


Рис. VI-86. Карта транслокации генов в стандартном случае (8;14) и в вариантах (2;14, 14;22).
Черная часть обозначает ген с-MYC. IgH соединен с с-MYC "голова к голове", а IgL соединен "голова к хвосту".

ii. Транслокация 2;8: t(2;8)(p12;q24)

Рис. VI-87. Случай транслокации 2;8.

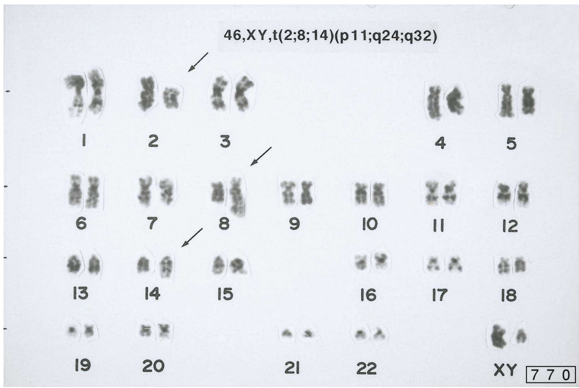


Рис. VI-88. Кариотип при транслокации 2;8;14.
См. перестройку гена c-MYC на рис. VI-84.

iii. Транслокация 8;22: t(8;22)(q24;q11)

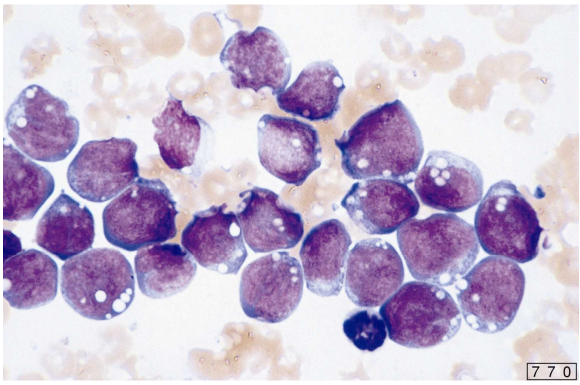


Рис. VI-89. Случай транслокации 8;22 (костный мозг).
61-летний мужчина, содержание белых клеток в крови 11,4×10^9/л; тромбоциты: 30×10^9/л, $CD4^+$, $CD10^+$, $CD19^+$, $CD38^+$, $SmIgM^+$, $SmIg\lambda^+$, $HLA\text{-}DR^+$

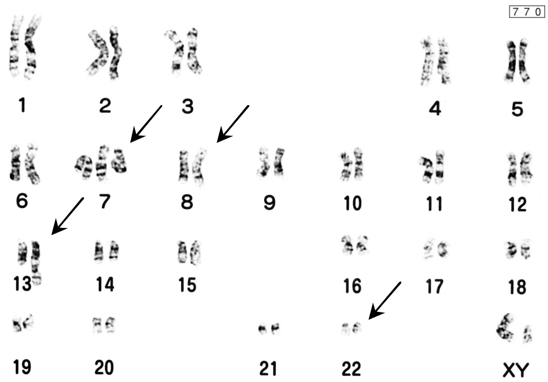


Рис. VI-90. Кариотип в случае на рис. VI-89.
47, XY, +7, t(8;22)(q24;q11), der(13)t(1;13)(q21;q32).

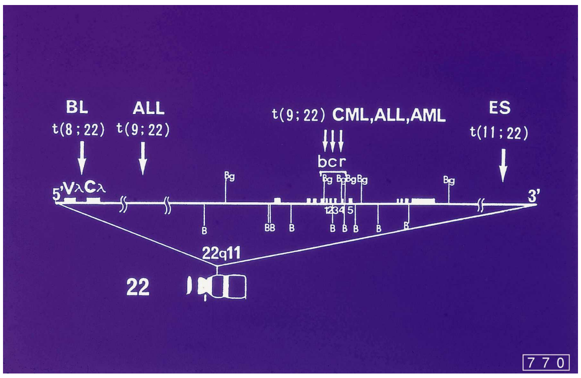


Рис. VI-91. Точка разлома на хромосоме 22 при транслокации 8;22.
Разлом происходит между участками V и C гена иммуноглобулина IgLλ. Эта точка находится ближе к центромере, чем точка разлома при транслокации 9:22, характерной для ХМЛ.

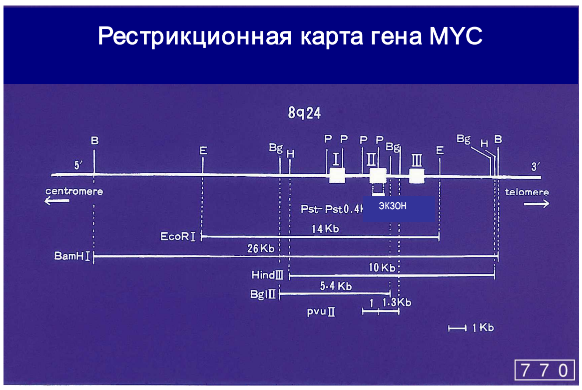


Рис. VI-92. Рестрикционная карта гена MYC.

Глава VII. Неоплазии Т-клеток и NK-клеток.

1. Неоплазии Т-клеточных предшественников.
2. Неоплазии зрелых Т-клеток и NK-клеток.
3. Т-клеточная пролиферация с неясным потенциалом злокачественности.

1. Неоплазии Т-клеточных предшественников.

1) Острая лимфобластная лейкемия/лимфома, вызываемая Т-клеточными предшественниками

Морфология бластных клеток сходна с таковой при лимфобластной лейкемии, вызываемой В-клеточными предшественниками, и часто при визуализации ткани создает вид, напоминающий звездное небо. Однако поверхностными маркерами Т-клеток являются CD3$^+$, CD4$^+$, CD7$^+$ и TdT$^+$ и иногда CD10$^+$, CD13$^+$ и CD117 (c-kit), что определяет отличие от В-клеточного ряда. Генный анализ выявляет перестройки TCRα, TCRβ или TCRδ.

Рис. VII-1. Неоплазии Т-клеточных предшественников.

Генетический тип	
i.	Связь с геном TCRα.
ii.	Связь с геном TCRβ.
iii.	Связь с геном TCRδ.

i. Связь с геном TCRα.

Транслокация 8;14q11: t(8;14)(q24;q11) C-MYC/TCRα

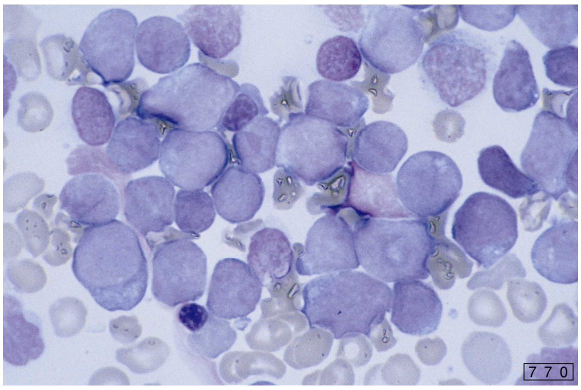


Рис. VII-2. Лейкемия с транслокацией 8;14q11.
4-летний мальчик, содержание белых клеток в крови 7×10^9/л; на мазке костного мозга 96% составляют бласты.
Пациент умер от внутричерепного кровотечения на следующий день после получения этой картины.

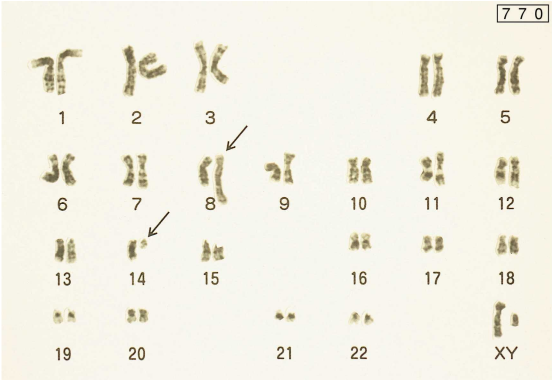


Рис. VII-3. Кариотип в случае на рис. VII-2.

Базовая информация: Экспрессия и генные типы Т-клеточных неоплазий (p97)

ii. Связь с геном TCRβ.

iii. Связь с геном TCRδ.

Транслокация 11;14q11: t(11;14)(p13;q11) RBTN2/TCRδ

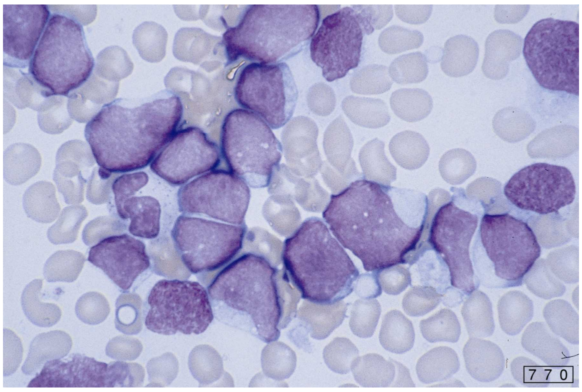


Рис. VII-4. Лейкемия с транслокацией 11;14q11.

4-летний мальчик, содержание белых клеток в крови 63,7×10^{9}/л, 62% бластов, спленомегалия (+).

Рис. VII-5. Кариотип в случае на рис. VII-4.

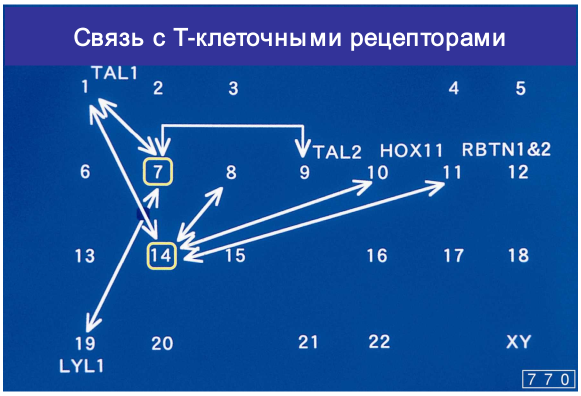


Рис. VII-6. Хромосомная транслокация, вовлекающая гены Т-клеточных рецепторов.

Транслокация происходит с участием гена α-цепи Т-клеточного рецептора (на хромосоме 14), β-цепи (на хромосоме 7) или δ-цепи (на хромосоме 14) или других генов.

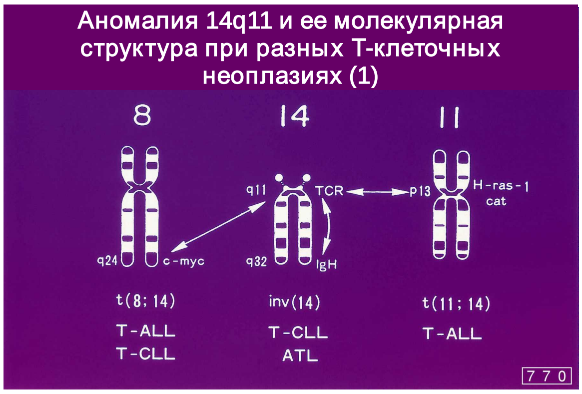


Рис. VII-7. Транслокация с участием 14q11 при Т-клеточных неоплазиях.

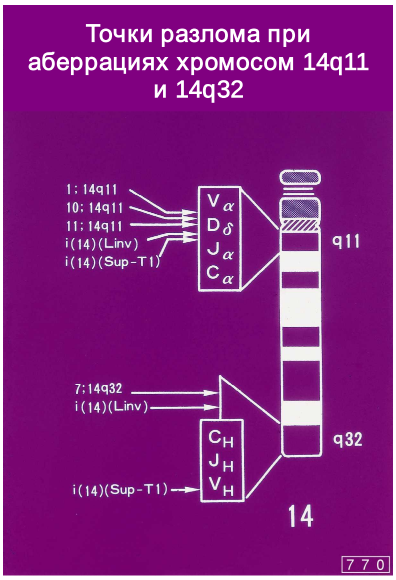


Рис. VII-8. Точки разлома при аберрациях хромосом 14q11 и 14q32.

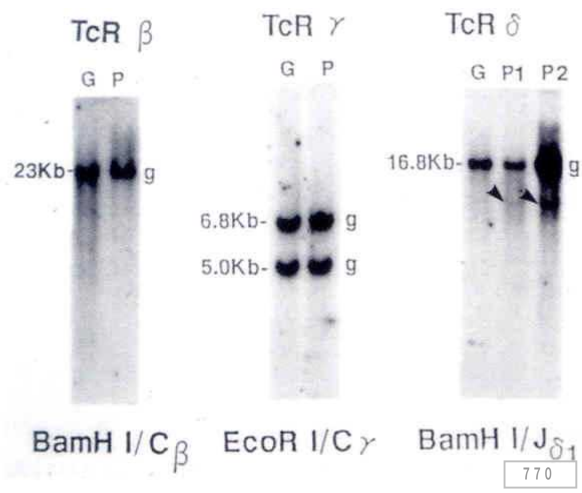


Рис. VII-9. Пример перестройки гена TCRδ.

2. Неоплазии зрелых Т-клеток и NK-клеток.

1) Т-клеточная пролимфоцитарная лейкемия.
2) Т-клеточная лейкемия с большими гранулярными лимфоцитами.
3) Агрессивная NK-клеточная лейкемия.
4) Т-клеточная лейкемия взрослых/(HTLV-1+)-лейкемия
5) Внеузловая NK/T-клеточная лимфоцитарная лейкемия назальная и вненазального типа.
6) Т-клеточная лимфома энтеропатического типа.
7) Гепатоселезеночная Т-клеточная лимфома.
8) Подкожная Т-клеточная лимфома, гиподермитоподобная.
9) Бластная NK-клеточная лимфома.
10) Грибовидная гранулема/синдром Сезари.
11) Первичные кожные CD30-позитивные Т-клеточные лимфопролиферативные патологии.
12) Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома.
13) Периферическая Т-клеточная лимфома (неясного типа).
14) Анапластическая крупноклеточная лимфома.

1) Т-клеточная пролимфоцитарная лейкемия.

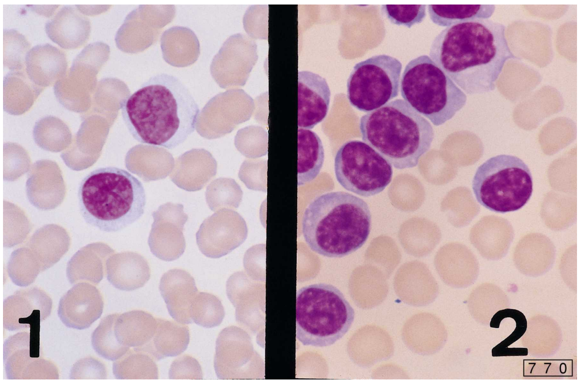


Рис. VII-10. Т-клеточная пролимфоцитарная лейкемия.
65-летний мужчина, содержание белых клеток в крови 661×10^9/л; 85% нетипичных лимфоцитов; $CD3^+$, $CD4^+$, $CD11^+$, TAC^-, антитела против ATL (-). Хромосомные аберрации типа inv(14) и +8 более часты в США и Европе.

Рис. VII-11. Высыпания в случае на рис. VII-10.
Высыпания с шелушением появились за два года до выявления лейкоцитоза.

2) Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых

Рис. VII-12. Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых.

42-летняя женщина из префектуры Кумамото, содержание белых клеток в крови 2×10^9/л, 25% нетипичных лимфоцитов, $OKT3^+$, $OKT4^+$, $OKT10^+$, $OKT11^+$. Клетки имеют многочисленные "лепестки".

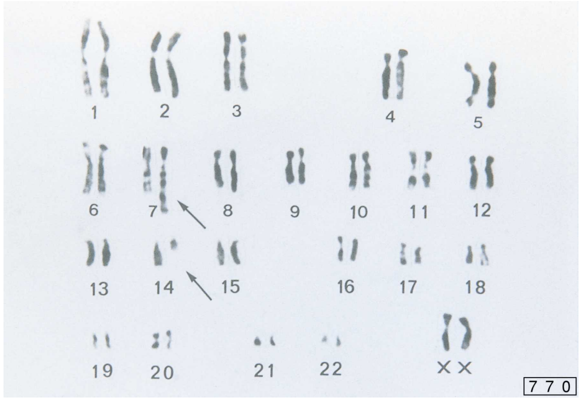


Рис. VII-13. Транслокация 7;14 в случае на рис. VII-12.

46, XY, t(7;14)(q34;q11)

Рис. VII-14. Потеря и приобретение хромосом при ТКЛВ.

По вертикали указано число случаев. Рисунок показывает результат анализа 107 случаев, собранных в 7 институтах Японии[24].

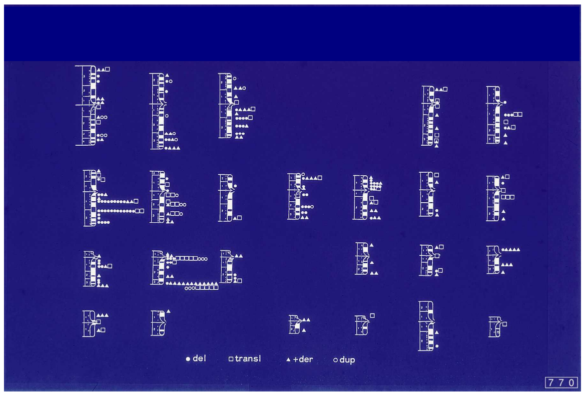


Рис. VII-15. Структурные аномалии в случае на рис. VII-14.

Среди 373 структурных аномалий отмечены 14q32 (28%), 14q11 (14%), 6q- (23%), 10p-, 13q- и 5q-. Комбинация 14q32 и (+×) или 14q32 и 10p- чаще встречается в острой фазе и при лимфоме.

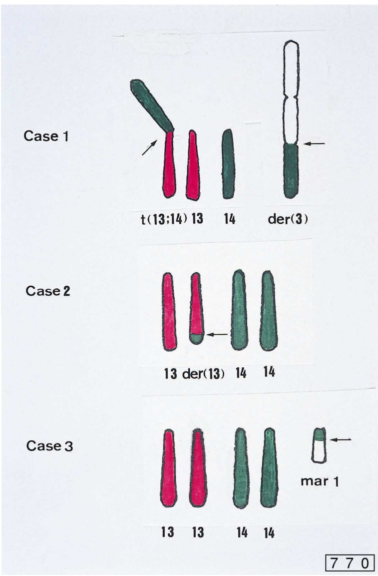


Рис. VII-16. Частичная трисомия по хромосоме 14 при ТКЛВ.

Частичную трисомию часто выявляют методом FISH.

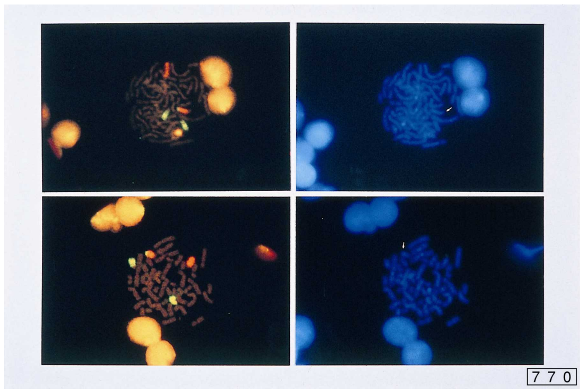


Рис. VII-17. Реальный вид результата в случае на рис. VII-16.

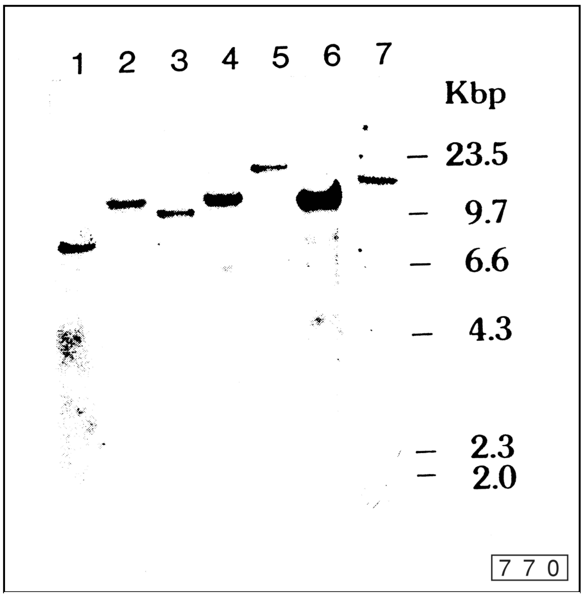


Рис. VII-18. Выявление гена вируса HTLV-1 (саузерн-блоттинг).
Из раковых клеток пациентов с ТКЛВ экстрагировали ДНК. После обработки рестриктазами их обрабатывали зондом на HTLV-1. 1-7 обозначают нумерацию случаев.

Рис. VII-19. Клинические подтипы ТКЛВ.
Клинические признаки подразделяют на 4 типа: острый (A), лимфома (L), хронический (C) и вялотекущий (S). При хроническом и вялотекущем типе часто наблюдаются волнообразные обострения.

Клинические признаки у пациентов с разными подтипами ТКЛВ

	Статус	Вялотекущий	хронический	острый и лимфома
Провирусная ДНК ВТЛЧ-1	не выявляется	Моноклональная		
Белые клетки крови	норма	норма	↑	↑↑
Аномальные клетки (%)	отсутствуют или редки	0.5 - 5.0	> 5.0	> 5.0
Отношение CD4/CD8	норма	↑	↑↑	↑↑
Антиген TAC	**норма или ↑**	↑	↑↑	↑↑
Хромосомные аномалии	– ±	не клональные/ мелкие клоны	большие клоны	развитые клоны
Иммунодефицит	– ±	+	++	++

7 7 0

Рис. VII-20. Клинические признаки в зависимости от подтипа.

Основные численные и структурные хромосомные аномалии с разбивкой по клиническим подтипам

	Подтип ТКЛВ A + L	Подтип ТКЛВ C + S	p*
+ 3	19	2	0.062
+ 7	10	0	0.053
- X	16	3	0.076
t (14q11)	13	1	0.095
t (14q32)	25	4	0.094

* Точный тест Фишера

7 7 0

Рис. VII-21. Структурные хромосомные аномалии в зависимости от клинического подтипа (A+L, C+S).
Эти аномалии очень часто встречаются при остром типе или при лимфоме.

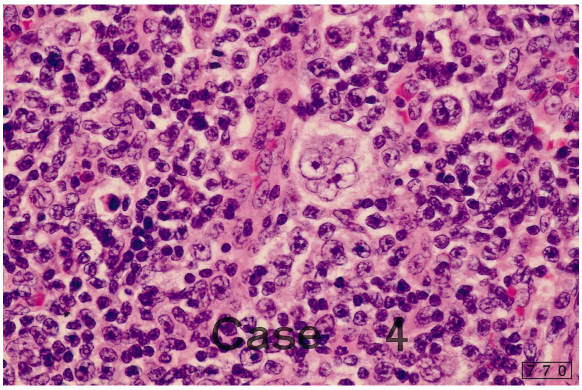


Рис. VII-22. ТКЛВ (окраска гематоксилином).
Видны гигантские клетки типа Рид-Стейнберговских.

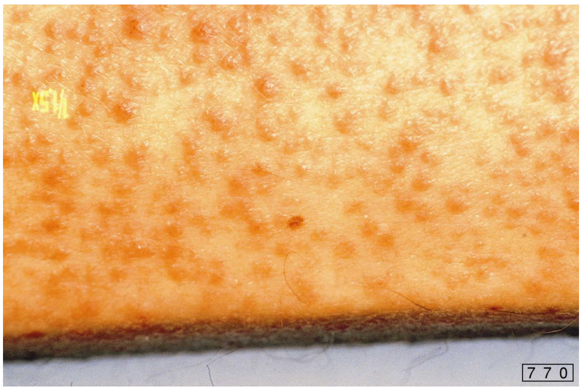


Рис. VII-23. Высыпания при ТКЛВ (хронический тип).

3) Анапластическая крупноклеточная лимфома.

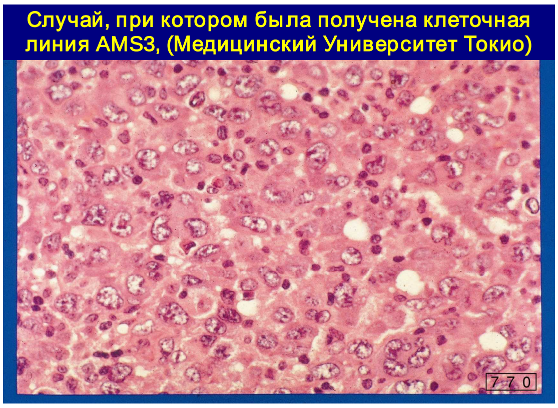


Рис. VII-24. Ткань в случае анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ).
Можно видеть клетки с размером от среднего до крупного и с полиморфизмом ядер. (С любезного разрешения д-ра Шигео Мори, НИИ Токийского Медицинского Университета).

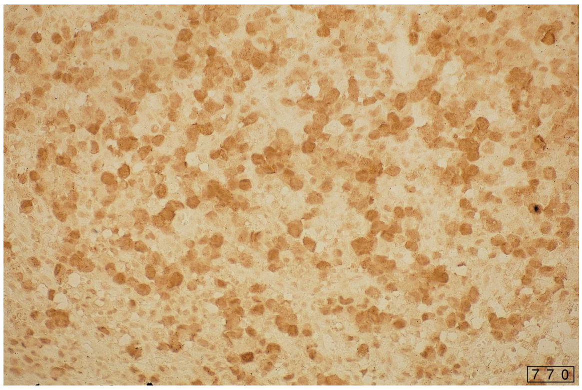


Рис. VII-25. Окраска ткани на клетки АККЛ.
Клетки АККЛ часто бывают CD30-позитивными, EMA-позитивными и ALK-позитивными.
(С любезного разрешения д-ра Шигео Мори)

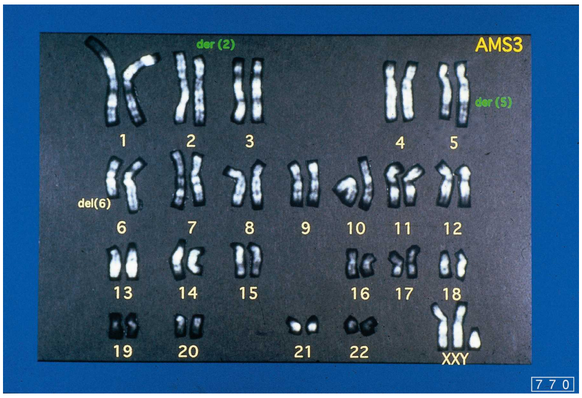


Рис. VII-26. Кариотип при АККЛ.
Для этого заболевания характерна (2;5)(p23;q35).
(С любезного разрешения д-ра Шигео Мори)

Кроме транслокации 2;5, при АККЛ часто наблюдаются t(1;2)(q25;q35)(TPM3/ALK), t(2;3)(p23;q35)(TFG/ALK), inv(2)(p23q35)(ATIC/ALK),t(2;17)(p23;q11)(CLTC/ALK) и другие варианты.

Рис. VII-27. Анапластическая крупноклеточная лимфома в сравнении с болезнью Ходжкина.

Анапластическая крупноклеточная лимфома с активным геном ALK.	⇔	Болезнь Ходжкина.
Часто встречается у молодых людей (средний возраст 25 лет, медианный 21 год).	⇔	Часто встречается у взрослых (в варианте узелкового склероза: средний возраст 41 год; в варианте смешанноклеточного типа: средний возраст 47 лет).
Часто развивается вне лимфатических узлов.	⇔	Редко развивается вне лимфатических узлов в пределах средостения.
Иногда выявляется при биопсии паховых узлов.	⇔	Редко выявляется при биопсии паховых узлов.
Редко встречается гипериммуноглобулинемия.	⇔	Часто встречается гипериммуонглобулинемия.
Выраженная синусовая инфильтрация.	⇔	Синусовая инфильтрация отсутствует или незначительна.
Неопластические клетки растут вместе в прикрепленном состоянии	⇔	Неопластические клетки распространяются.
Отсутствует инфильтрация эозинофилами и реакции эпителоидных клеток.	⇔	Выраженная инфильтрация эозинофилами и реакции эпителоидных клеток.
Ядро клеток большое, имеет неправильную форму подковы, почки или тороида (клетки Холлмарка).	⇔	Типичные клетки Рид-Стейнбергского и Ходжкинского типа.
Слабо выраженное ядрышко неправильной формы.	⇔	Большое четкое ядрышко простой формы.
Позитивность по гену ALK	⇔	Негативность по гену ALK.
Негативность по CD15/LeuM1	⇔	Иногда встречается позитивность по CD15/LeuM1
Позитивность по EMA	⇔	Негативность по EMA
Epstein-Barr virus negative	⇔	Sometimes Epstein-Barr virus positive

770

Глава VIII. Мастоцитоз.

1. Кожный мастоцитоз.
2. Системный мастоцитоз.
3. Мастоцитарная лейкемия/саркома.
4. Внекожная мастоцитома.

Мастоцитарная лейкемия/саркома

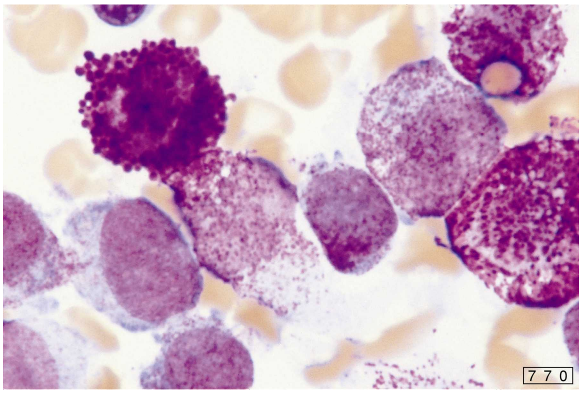


Рис. VIII-1. Мастоцитарная лейкемия.
39-летний мужчина, содержание белых клеток в крови 32,8×10^9/л, 23,2% тучных клеток (костный мозг), пероксидаза (-), неспецифическая эстераза (-), гранулы, окрашиваемые метахроматическим красителем (толуидиновый синий), IgE в сыворотке 1200 ед./мл (норма: 150~400 ед./мл.)

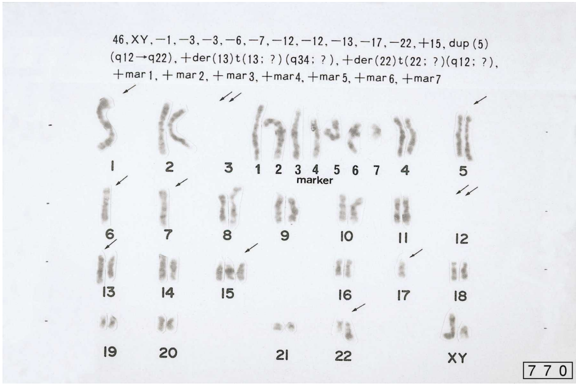


Рис. VIII-2. Кариотип в случае на рис. VIII-1.
Кариотип характеризуется комплексными аномалиями при наличии 7 хромосомных обломков. Сообщается о точечной мутации гена c-kit (Val→Asp в кодоне816) при мастоцитарных лейкемиях.

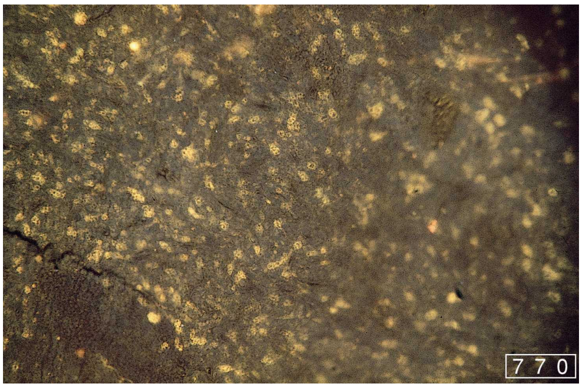


Рис. VIII-3. Флуоресцентный тест на гистамин в случае на рис. VIII-1.

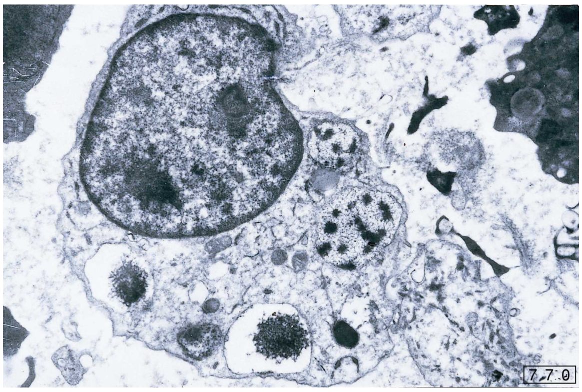


Рис. VIII-4. Вид лейкемических клеток в случае на рис. VIII-1 под электронным микроскопом.
Наблюдаются шероховатые гранулы.

Глава IX. Радиационная лейкемия.

1. Лейкемия у переживших атомную бомбардировку
2. Радиационная лейкемия вне связи с атомной бомбардировкой

1. Лейкемия у переживших атомную бомбардировку.

1) Краткая история атомных бомбардировок.

2) Поздние эффекты у переживших атомную бомбардировку.

   i. Рак (кроме лейкемии).

   ii. Поздние эффекты помимо раковых заболеваний.

   iii. Хромосомные и генные аномалии у здоровых лиц, переживших атомную бомбардировку.

   iv. Другие биологические изменения у здоровых лиц, переживших атомную бомбардировку.

   v. Острая лейкемия у лиц, переживших атомную бомбардировку.

   vi. Хроническая миелоидная лейкемия у лиц, переживших атомную бомбардировку.

1) Краткая история атомных бомбардировок.

Рис. IX-1. Параметры атомных бомбардировок[25].

В августе 1945 г на Хиросиму и Нагасаки были сброшены две атомных бомбы, урановая и плутониевая, мощностью 15±3 килотонны тротилового эквивалента и 21±2 килотонны, соответственно. Высота взрыва в Хиросиме и Нагасаки оценивалась в 580 м и 503 м, соответственно, но в Хиросиме пересмотр (DS 86, 2003) показал, что она составляла 600 м (рис. IX-1).

Рис. IX-2. Место возле "атомного собора" через месяц после бомбардировки.

770

В хиросиме бомба была взорвана около того, что ныне называется "атомным собором" (прежде это был демонстрационный зал Промышленной выставки префектуры Хиросимы). Рис. IX-2 показывает его состояние через месяц после бомбардировки (с разрешения города Хиросимы).

Рис. IX-3. Энергия атомной бомбы.

Энергия атомной бомбы складывается из ударной волны (50%), тепла (35%) и радиации (15%). В отличие от обычной бомбы, атомная причиняет, кроме ударной волны, интенсивное выделение тепла и излучения (рис. IX-3). Ударная волна создает скорость ветра 280 м/сек, а на расстоянии 3,2 км от нулевой точки на поверхности земли (гипоцентр) она достигает 28 м/сек. Рассчитано, что температура на поверхности огненного шара составляет 7000°C. Незащищенные люди, подвергшиеся прямому термальному воздействию на расстоянии 1,2 км от гипоцентра, получили смертельные ожоги. с термальными ожогами

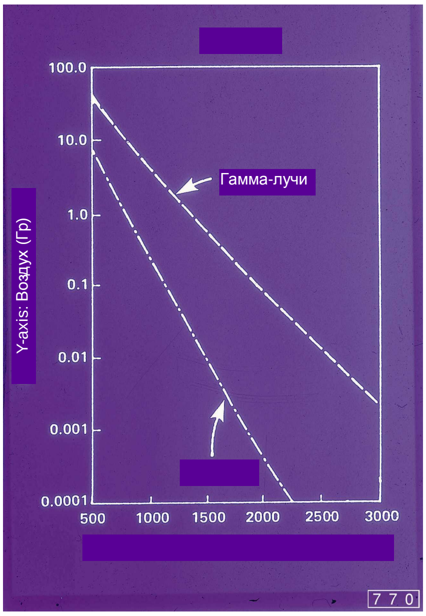


Рис. IX-4. Доза начальной радиации (Хиросима).

Радиацию классифицируют на начальную и остаточную. Рис. IX-4 показывает дозы начальной радиации. По оценкам, эта радиация включает в себя преобладающее гамма-излучение и нейтроны, которые составляют около одной десятой от всей радиации25. Горизонтальная и вертикальная оси соответствуют расстоянию по земле (м) и дозе (грей). Остаточную радиацию классифицируют на происходящую главным образом от урана-235, который не был исчерпан при взрыве и был выброшен в воздух (считается, что он распространился естественным северо-восточным ветром на расстояние больше 10 км от гипоцентра), и на так называемую наведенную радиацию. Когда исходная радиация достигает поверхности земли, она действует на составляющие ее вещества, вызывая ядерные реакции, что приводит к возникновению излучения.

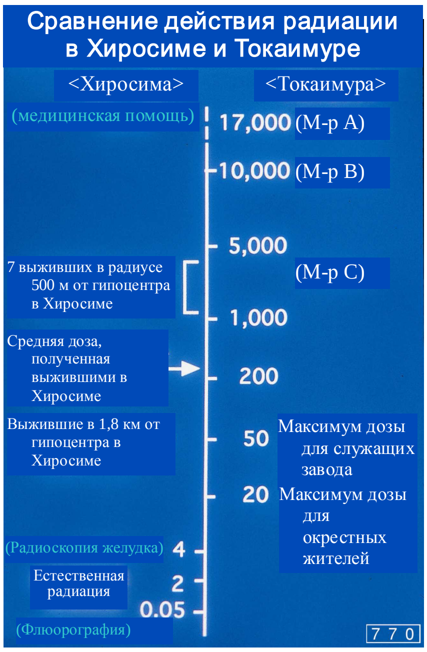


Рис. IX-5. Сравнение воздействия радиации в Хиросиме и Токаимуре.

Рис. IX-5 показывает сравнение доз радиации, предположительно полученных пережившими атомную бомбардировку (далее дозы экспозиции, выраженные в миллисивертах мСв), и оценки доз экспозиции у трех служащих завода по переработке урана в Токаимуре, работавших там во время аварии. В Хиросиме в радиусе 500 м от гипоцентра выжили те, кто оказался под защитой фундаментов, но при этом они получили дозы от 1000 до 4000 мСв. Эквивалентную дозу получил служащий С в Токаимуре.

Рис. IX-6. Смертность к концу ноября 1945 г.

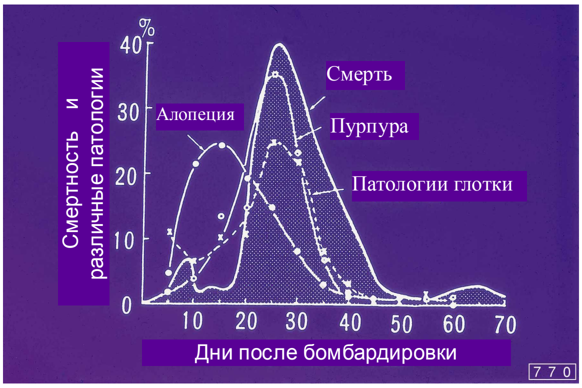


Рис. IX-7. Зависимость симптомов острой фазы от времени.

Около 40% жертв атомной бомбардировки в пределах 2 км от гипоцентра погибли 6 августа, в сам день бомбардировки, и 56,5% погибли к концу ноября (рис. IX-6). Кроме того, на этом протяжении выделяют три периода острой фазы последствий бомбардировки. Первый период охватывает 14 дней сразу после бомбардировки (до 19 августа). В это время жертвы, которые не погибли сразу, страдали от тяжелых ожогов (20% поверхности тела и более) или от больших доз радиации. Те, кто получил самые большие дозы, полностью деградировали за несколько дней из-за высокой температуры, поноса, кровавой рвоты и умерли 10 дней спустя, даже если ожоги и ранения были слабыми. Второй период продолжается с 15-го по 56-й день (начало октября) после бомбардировки. В это время главные симптомы включают в себя рвоту, понос, алопецию (выпадение волос), сильнейшую слабость, высокую температуру, боль в глотке, лейкопению, азооспермию и нарушение менструального цикла. Третий период продолжается с 57-го по 110-й день (конец ноября). В это время вышеуказанные симптомы у выживших проходят.

Главные острые симптомы из-за радиации включают в себя алопецию, пурпуру, поражения носоглотки (язвы и т.д.) и лейкопению. Смертность из-за радиации растет еще в течение 20-48 дней (3-7 недель). С увеличением полученной дозы наблюдается возрастание числа случаев алопеции, кровотечений и поражений глотки (рис. IX-7).

2) Поздние эффекты у переживших атомную бомбардировку.

i. Рак (кроме лейкемии).

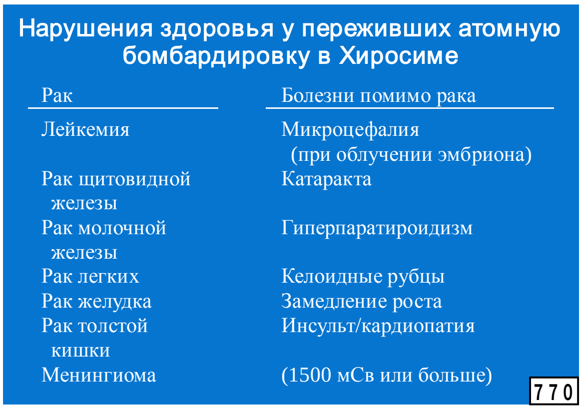


Рис. IX-8. Нарушения здоровья у лиц, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме.

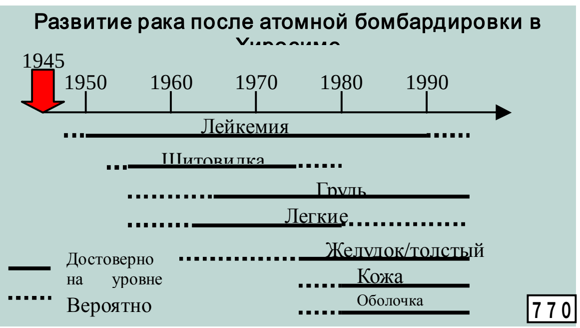


Рис. IX-9. Сроки развития рака у лиц, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме.

Поздними эффектами считаются все симптомы, кроме вышеперечисленных острых. Одним из самых важных поздних эффектов действия радиации от атомной бомбы на организм человека является развитие рака. Кроме рака, у переживших атомную бомбардировку имеют место микроцефалия (при облучении в чреве матери), катаракта, гипер- паратироидизм, келоидные рубцы, задержка роста у облученных в возрасте по 10 лет, увеличение числа случаев инсульта и кардиопатии (рис. IX-8). Обзор поздних эффектов с 1950 по 1985 г показал значительное увеличение случаев лейкемии в период около 1950 г, рака щитовидной железы в период около 1955 г, опухолей груди и легких после примерно 1965 г, рака желудка и толстого кишечника после примерно 1975 г и менингиом и рака кожи после примерно 1980 г (рис. IX-9). В общем, частота случаев рака возрастает с уменьшением возраста облучения и увеличением дозы облучения.

Число случаев солидных опухолей, таких как рак груди и легких, в отличие от лейкемии, достоверно возрастет у переживших атомную бомбардировку, которые достигли возраста 40 лет и больше, то есть, возраста, когда эти опухоли вообще встречаются чаще.

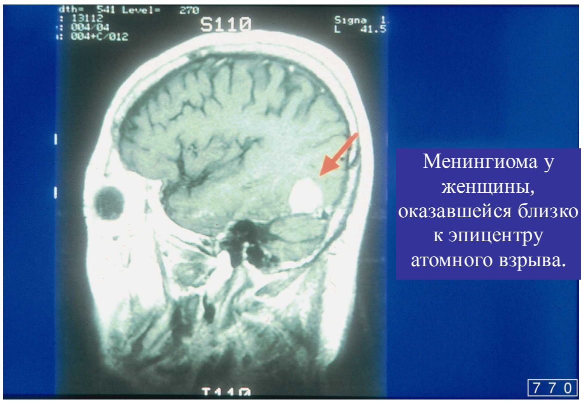


Рис. IX-10. Менингиома у женщины, пережившей атомную бомбардировку[28].

Рисунок показывает менингиому у женщины, пережившей атомную бомбардировку в возрасте 15 лет и получившей дозу радиации 2800 мСв. Женщина перенесла операцию в связи с карциномой тела матки и раком правой груди в возрасте 57 лет и 66 лет. Третья опухоль, менангиома, появилась в возрасте 69

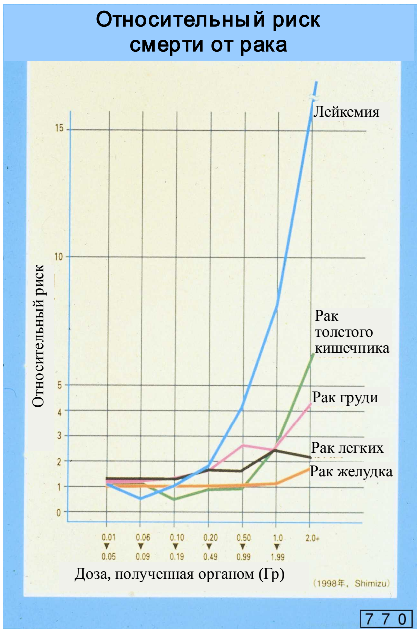


Рис. IX-11. Относительный риск разных онкологических заболеваний[27].

Рис. IX-11 показывает относительный риск различных злокачественных опухолей. Подверженность раковому росту зависит от органа. Весьма подверженными являются пищеварительные органы и костный мозг. Рак чаще развивается при увеличении полученной дозы радиации. Это особенно справедливо для лейкемии и рака толстого кишечника и груди.

ii. Поздние эффекты кроме злокачественных.

Рис. IX-12. Облученный в чреве матери ребенок с микроцефалией (справа).

Микроцефалию определяют как череп с окружностью на два стандартных отклонения или еще меньше, чем средняя окружность черепа у ребенка того же возраста. В Хиросиме таких случаев выявлено 47, в Нагасаки – 15. Риск микроцефалии связан с облучением в чреве матери, если возраст плода меньше 18 недель. Кроме того риск возрастает с увеличением дозы облучения. Увеличение частоты случаев микроцефалии в Хиросиме зависело от дозы, начина с 20 рад (уровень поглощения кожи определяется как T65). Эта тенденция наблюдалась в Нагасаки, начиная с дозы 150 рад и более. Левая и правая фигуры на рис. IX-12 показывает обычную 12-летнюю девочку и 15-летнего ребенка с микроцефалией, соответственно. Больной подвергся облучению в 1,2 км от гипоцентра на 8-й неделе внутриутробного развития.

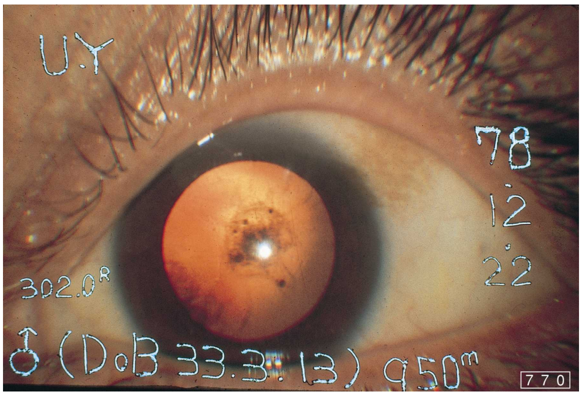


Рис. IX-13. Радиационная катаракта (33 года после облучения).
(С любезного разрешения д-ра Шигенору Сугимото, Хиросима).

Радиационной катаракте свойственно резко выраженное кольцевое помутнение заднего полюса хрусталика. Риск катаракты увеличивается с возрастанием дозы облучения. В случае на рис. IX-13 больной, переживший атомную бомбардировку, получил дозу в 302 рада (T65D) в возрасте 12 лет, находясь в 950 м от гипоцентра. Катаракта, показанная на рисунке, была выявлена через 33 года после облучения (в возрасте 45 лет). Черное окрашивание в середине представляет собой катаракту. Белое пятно является результатом отражения при фотографировании.)

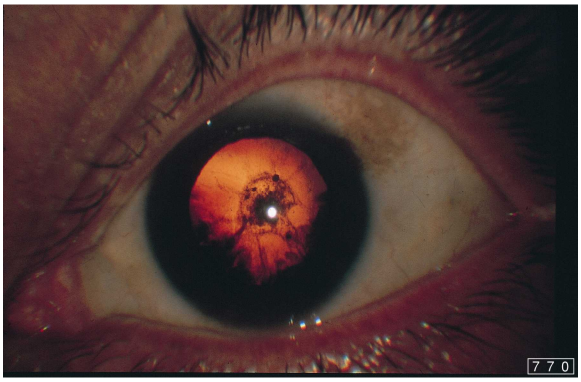


Рис. IX-14. Радиационная катаракта (44 года после облучения).
(С любезного разрешения д-ра Шигенору Сугимото, Хиросима).

Рис. IX-14 показывает случай того же пациента еще через 11 лет (в возрасте 65 лет). Кроме радиационной катаракты ясно видна старческая катаракта вокруг хрусталика (в направлении на 2 часа – 9 часов). Такая выраженная старческая катаракта в возрасте 56 лет является чрезвычайно редким случаем. Раннее развитие старческой катаракты может быть связано с радиационной катарактой.

Рис. IX-15. Келоидный рубец (9 лет после облучения)
(С любезного разрешения д-ра Тумин Харада, Хиросима).

Ожоговый (келоидный) рубец образовался из-за избыточного реактивного разрастания кожи около обожженных участков в срок от нескольких месяцев до полутора лет после облучения. При этом имеет место не только болезненное вздутие кожи, но также суставное сведение рук и ног и другие дисфункции. Переживший атомную бомбардировку мужчина, изображенный на рис. IX-15, был обожжен с левой стороны тела и имеет келоидные рубцы слева на лице, шее и руке. Снимок был сделан через 9 лет после облучения.

iii. Хромосомные и генные аномалии у здоровых лиц, переживших атомную бомбардировку

Специфичность хромосомных аномалий у здоровых лиц, переживших атомную бомбардировку

(1) Хромосомные аномалии хорошо коррелируют с дозой облучения.

(2) Хромосомные аномалии стабильного типа сохраняются в течение долгого времени.

(3) Аномалии имеются во всех облученных тканях.

(4) Аномалии сохраняются даже в стволовых клетках (в костном мозге, кишечнике, молочной железе и т.д.).

770

Рис. IX-16. Хромосомные и генные аномалии у здоровых лиц, переживших атомную бомбардировку.

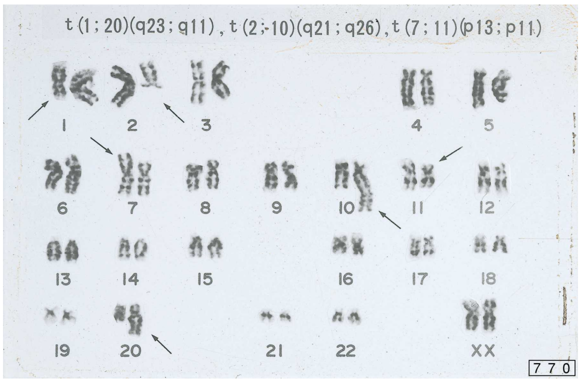


Рис. IX-17. Хромосомы у лиц, переживших атомную бомбардировку, которые получили дозу в 3 Св.

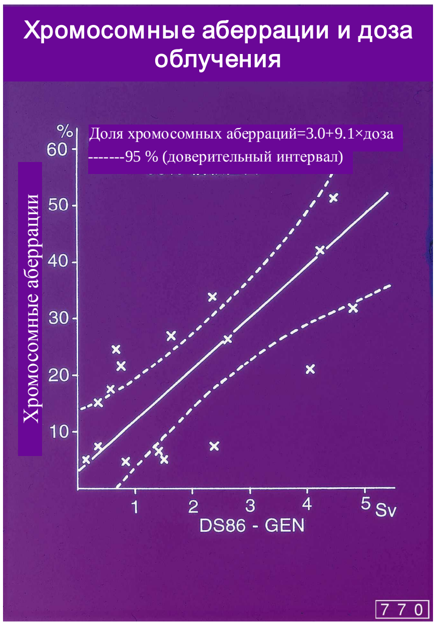


Рис. IX-18. Хромосомные аберрации и доза облучения (DS86)[29].

Хромосомные аберрации относятся к числу поздних эффектов, которые можно наблюдать даже через 50 лет после облучения, как и катаракту. Число и тип хромосомных аномалий зависят от клеток. В отличие от лейкемий, клоны в этих случаях маленькие.

Специфические черты хромосомных аномалий у здоровых лиц, переживших атомную бомбардировку (рис. IX-16) включают в себя следующее:

(1) Аномалии хорошо коррелируют с дозой облучения, что позволяет оценить эти дозы даже в такие сроки (это вообще эффективный метод оценки биологической дозы.)

(2) Эти аномалии стабильны и сохраняются долгое время. Нестабильные аномалии (кольцевые и дицентрические хромосомы и т.д.) доминируют в первые дни после облучения, а стабильные становятся преобладающими через срок от 3 до 10 лет, что происходит из-за деления клеток. Процент хромосомных аберраций не сильно различается через 30 и 50 лет после облучения. Однако было найдено, что хромосомные аномалии в клетках костного мозга варьируют в зависимости от физического состояния лиц, переживших атомную бомбардировку (внезапные кровотечения, тяжелые вирусные инфекции и т.д.).

(3) Аномалии наблюдаются во всех облученных тканях, что подтверждается во всех исследованных случаях, например, в случае клеток костного мозга, Т- и В-лимфоцитов, кожных фибробластов из пораженных участков.

(4) Сообщается об аномалиях в клетках костного мозга. Предполагается их наличие в стволовых клетках, таких как герминальные клетки кишечного эпителия и молочных желез.

Рис. IX-18 показывает связь между процентом хромосомных аберраций и дозой облучения (DS86) в лимфоцитах периферической крови. Процент пропорционален дозе. Исследование хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови у лиц, переживших атомную бомбардировку, позволяет определять дозу облучения.

Аномалии стабильного типа	
Транслокация	62,1%
Делеция	15,7
Инверсия	6,8
Дупликация	1,4
Другие сложные аномалии	14,0

770

Рис. IX-19. Типы хромосомных аберраций в лимфоцитах.

Типы хромосомных аберраций, наблюдаемых чрез 20-40 лет после облучения, включают в себя транслокацию (62%), делецию, другие сложные аномалии, инверсию и дупликацию. Не наблюдаются нестабильные аномалии, такие как кольцевые и дицентрические хромосомы (рис. IX-19)).

Хромосомные аберрации в костном мозге у физически здоровых лиц, переживших атомную бомбардировку

Расстояние от взрыва	Число случаев под наблюдением	Число клеток	Хромосомная аберрация: Число клеток (%)	Хромосомная аберрация: Число случаев (%)	Хромосомная аберрация: Клон
<0.5 km	20	1127	262 (23.2)	18 (90.0)	7
0.6 - 1.0	21	789	101 (12.8)	11 (52.4)	7
1.1 - 1.5	18	556	1 (0.2)	1 (5.6)	0
1.6 - 2.0	23	728	0	0	0
2.1 - 3.0	23	737	3 (0.4)	1 (4.3)	0
Контроль	17	624	0	0	0

770

Рис. IX-20. Хромосомные аберрации в костном мозге у здоровых лиц, переживших атомную бомбардировку.

Клетки костного мозга были исследованы в срок от 17 до 30 лет после облучения. В результате этого было обнаружено, что у большинства облученных с наиболее близкого расстояния имелись хромосомные аберрации. Образование клонов с аномалиями кариотипа наблюдалось у находившихся в пределах одного километра от гипоцентра (рис. IX-20). Через 40 лет после облучения у пожилых лиц, переживших атомную бомбардировку, число клеток костного мозга снизилось, поэтому исследование хромосом стало невозможным.

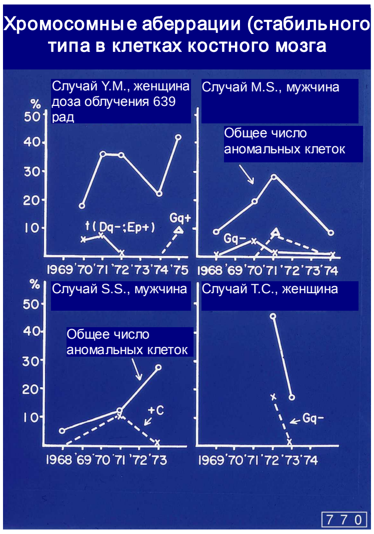


Рис. IX-21. Серийное варьирование процента хромосомных аберраций в клетках костного мозга.

Рис. IX-21 показывает серийное варьирование хромосомных аберраций клеток костного мозга у четырех здоровых лиц, переживших атомную бомбардировку. При наблюдении за процентом хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови в течение 25-30 лет после облучения этот показатель варьировал несильно. С другой стороны, процент хромосомных аберраций в костном мозге более или менее изменялся в зависимости от физического состояния этих лиц. Кроме того, наблюдалось серийное варьирование аномальных клонов, таких как t(Gp-;Ep+) и Gp+, как это показано в нижней части каждого графика. В особенности хорошо это видно в случаях YM и MS. Аномальные клоны сохранялись в костном мозге в течение немногих лет, после чего исчезали или уменьшались в численности. При этом доминантными становились новые аномальные клоны. Ожидается возникновение злокачественных клонов в будущем

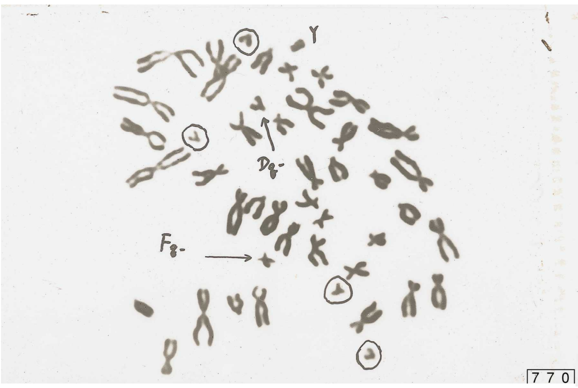


Рис. IX-22. Хромосомные аберрации в фибробластах из области келоидного рубца.

Рис. IX-22 показывает несколько аномальных хромосом, которые наблюдались после того, как фибробласты, взятые из области келоидного рубца через 40 лет, культивировались in vitro. Процент хромосомных аберраций в лимфоцитах периферической крови и в костном мозге у данного лица, пережившего атомную бомбардировку, был 47,3% и 36,3%, соответственно. Полученная им доза радиации оценивается в 4,8 Св. Он долго страдал радиационной катарактой и хронической эмфиземой легких и умер от кровоизлияния в мозг в возрасте 77 лет.

iv. Другие биологические изменения у здоровых лиц, переживших атомную бомбардировку.

Биологические проявления у лиц, переживших атомную бомбардировку, через 50 лет после нее

(1) Хромосомные аберрации в лимфоцитах периферической крови и в клетках костного мозга.
(2) Высокий уровень антител против вируса Эпштейна-Барр.
(3) Сывороточный фактор, вызывающий хромосомные аберрации.
(4) Активации гена Tf в ДНК клеток костного мозга
(5) Активация эндогенных ретровирусов.
(6) Частая встречаемость 8-го из онкологических заболеваний (менингиомы).

770

Рис. IX-23. Биологические проявления у лиц, переживших атомную бомбардировку, через 50 лет после нее.

Аномалии, которые можно непосредственно наблюдать через 50 лет после облучения, включают в себя катаракту и вышеуказанные хромосомные аберрации. Наблюдаются и другие биологические проявления, например, высокий уровень антител против вируса Эпштейна-Барр, наличие сывороточного фактора, вызывающего хромосомные аберрации, активация некоторых генов в клетках костного мозга и активация эндогенных ретровирусов. Кроме того, после излечения первичного рака развивается вторичный и третичные рак (Рис. IX-23).

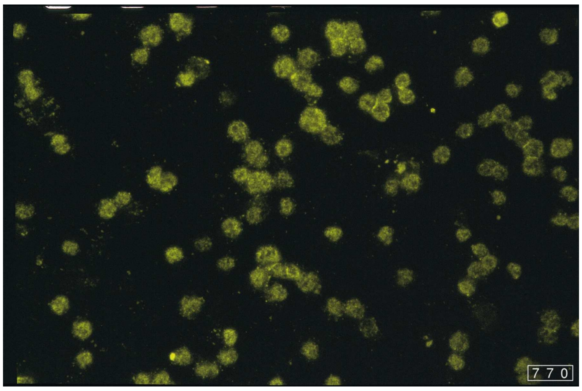


Рис. IX-24. Антитела против вируса Эпштейна-Барр (VCA-IgG).

Рис. IX-24 показывает антитела против вируса Эпштейна-Барр (VCA-IgG) на множестве клеток с сильно положительной реакцией. Антитела, представляющие собой IgG, против раннего антигена и вирусного капсида имеют более высокие уровни, поэтому считается, что лица, пережившие атомную бомбардировку, постоянно инфицированы вирусом Эпштейна-Барр. В то же время, при определении антител против RA, ДНК и микросом их высокие уровни не выявляются (Рис. IX-25).

Высокие уровени антител против вируса Эпштейна-Барр у здоровых лиц, переживших атомную бомбардировку

	Облучение с близкого расстояния	Контроль
VCA-IgG (320<)	58,3%	11,9
VCA-IgM (10<)	12,5	0
EA-IgG (10<)	29,2	7,5
RA	4	3.1
ДНК (10<)	4	7,3
Микросомы	20,8	19,7

770

Рис. IX-25. Лица, пережившие атомную бомбардировку, с высоким титром (<320 антител против вируса Эпштейна-Барр.

Хромосомные аберрации, индуцируемые сывороткой лиц, переживших атомную бомбардировку

Облученный донор	Возраст при взрыве	Оценка дозы/ расстояния	Хромосомные аберрации в нормальных лимфоцитах человека	Число наблюдений	Число аномалий (%)
S1	15	638/590m	N1	359	43(11.9)
			N2	172	23(13.3)
			N3	171	20(11.7)
S2	27	443/700m	N1	40	3 (7.5)
			N5	156	20(12.8)
S3	30	174/500m	N1	107	9 (8.4)
			N2	49	5(10.2)
			N5	48	2 (4.1)

770

Рис. IX-26. Индукция хромосомных аберраций сывороткой лиц, переживших атомную бомбардировку.[31]

Сыворотки лиц, переживших атомную бомбардировку при высоком уровне облучения (S1, S2 и S3), культивировались с нормальными человеческими лимфоцитами в течение 48 часов. Затем исследовались хромосомы этих лимфоцитов. Оказалось, что сыворотка индуцирует в них хромосомные аномалии, в большинстве случаев – нестабильного типа и у некоторых – стабильного типа (рис. IX-26). Жертве атомной аварии в Токаимуре была сделана трансплантация костного мозга. После этого восстановился нормальный костный мозг, но имели место такие же хромосомные аномалии. До сих пор неизвестно, что представляет собой сывороточный фактор, но не вызывает сомнения то, что клетки, поврежденные облучением в прошлом, содержат фактор, повреждающий ДНК, в течение долгого времени после облучения. Они могут принимать какое-то участие в развитии неоплазий.

Рис. IX-27. Развитие опухолей при трансфекции

Из клеток костного мозга донора, пережившего атомную бомбардировку, экстрагировали ДНК, расщепляли ее и вводили в 3T3-клетки мыши (трансфекция). Затем эти клетки были введены в левую подмышечную пазуху и правую сторону паховой области голой мыши. Спустя пять недель в этих областях развились большие опухоли (рис. IX-27). Из этих опухолей экстрагировали ДНК и определяли в ней наличие человеческих последовательностей (Alu). Их наличие было подтверждено, откуда следует, что опухоль является результатом человеческой ДНК.

Трансформирующая активность у здоровых лиц, переживших атомную бомбардировку

Случай	Оценка дозы (Св)	Развитие опухоли/ число инъекций	Выявленный ген	Клиническое течение
IK	4<	1/4	N-ras	Инсульт через 1 год после облучения
SM	3,0	3/4	N-ras	MDS через 2 года после облучения (Острая лейкемия через 4 года после облучения)
HY	3,6	2/4	N-ras	Опухоль мозга через 3 года после облучения
TS	3,9	4/4	K-ras	Рак груди через 9 лет после облучения

770

Рис. IX-28. Трансформирующая активность у здоровых лиц, переживших атомную бомбардировку.

Рис. IX-28 показывает результаты тестирования трансформирующей активности у 4-х лиц, переживших атомную бомбардировку при облучении в дозах от 3 до 4 сиверт. В случае IK через год после тестирования наступила смерть от инсульта, поэтому долгосрочное отслеживание было невозможным. В случаях SM, HY и TS, отслеживаемых в течение долгого срока, развились лейкемия, опухоль мозга и рак молочной железы, соответственно29, 32.

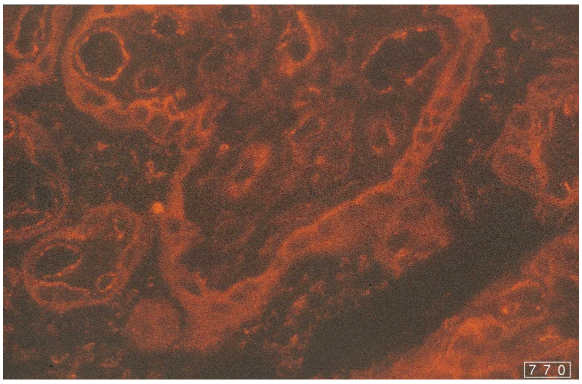


Рис. IX-29. Сыворотка донора, который пережил атомную бомбардировку, взаимодействующая с базальной мембраной плаценты человека.

Рис. IX-29 показывает интенсивное взаимодействие сывороток от здоровых доноров, переживших атомную бомбардировку, с базальной мембраной человеческой плаценты (красное шнуровидное свечение). Сыворотки пациентов с раком груди и желудка без радиотерапии в анамнезе часто реагируют с такими мембранами (антитела против BAST). При исследовании частоты случаев, когда у здоровых лиц, переживших атомную бомбардировку, имело место интенсивное взаимодействие (16-кратное или более сильное), высокая частота выявлена при расстоянии от взрыва в пределах 500 м33 (рис. IX-30). Наблюдение за 11-ю такими лицами с высокой реактивностью и 10-ю с низкой реактивностью велось в течение 6 лет. При этом у 6 из 11 имели место опухоли груди и желудка, тогда как ни у одного из 10 раковых опухолей не было. Традиционно отмечается, что на базальной мембране плаценты присутствуют вирусы C-типа, а также известно наличие ретровирусных белков P30. Сильное взаимодействие сыворотки лиц, переживших атомную бомбардировку при высокой дозе облучения, может означать, что и у них есть латентная опухоль или зачаток опухоли.

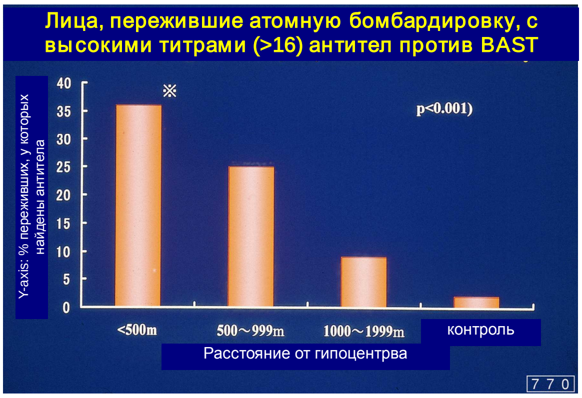


Рис. IX-30. Титр антител против BAST в зависимости от расстояния до атомного взрыва.

v. Острая лейкемия у переживших атомную бомбардировку.

Рис. IX-31. Встречаемость лейкемии у лиц, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме.

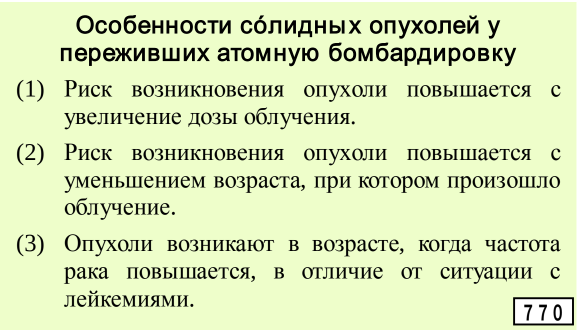
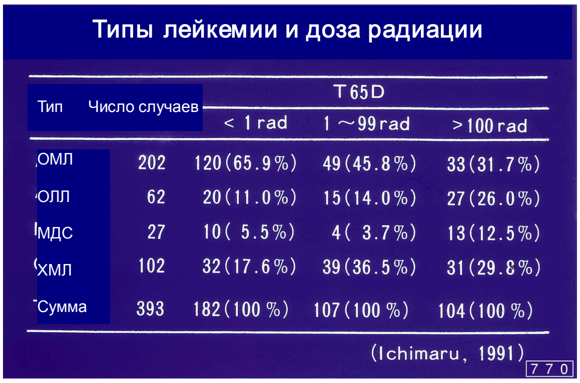


Рис. IX-32. Особенности сóлидных опухолей у лиц, переживших атомную бомбардировку.



Типы лейкемии и доза радиации

Тип	Число случаев	T65D < 1 rad	T65D 1～99 rad	T65D > 100 rad
ОМЛ	202	120 (65.9%)	49 (45.8%)	33 (31.7%)
ОЛЛ	62	20 (11.0%)	15 (14.0%)	27 (26.0%)
МДС	27	10 (5.5%)	4 (3.7%)	13 (12.5%)
ХМЛ	102	32 (17.6%)	39 (36.5%)	31 (29.8%)
Сумма	393	182 (100 %)	107 (100 %)	104 (100 %)

(Ichimaru, 1991) 770

Рис. IX-33. Распределение числа пациентов по типам лейкемии и дозе облучения[35].

Рис. IX-34. Предлейкемические состояния у лиц, переживших атомную бомбардировку[36, 37].

<u>Клинические характеристики лейкозов (лейкемий) у лиц, переживших атомную бомбардировку</u>

Сообщается о нескольких исследованиях по лейкемии у пациентов, подвергнутых радиотерапии для лечения обездвиживающего спондилита и гиперплазии тимуса, у детей, обследованных рентгеном в период внутриутробного развития, и у врачей, лечивших больных с использованием радиации, а также об исследовании переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки. В последнем случае результаты намного превосходили те, что были получены в трех других, как по числу больных лейкемией, так и по определенности в оценке доз облучения, по длительности наблюдения и по надежности методов анализа.

Эпидемиологические особенности включают в себя следующее: (1) дозы радиации хорошо соответствуют заболеваемости лейкемиями; (2) заболеваемость лейкемиями повышается при уменьшении возраста, при котором произошло облучение; (3) чаще всего лейкемия развивается через 7-8 лет после облучения; (4) хроническая миелоидная лейкемия чаще встречается в Хиросиме, чем в Нагасаки. Кроме того, как показано на рис. IX-33, можно отметить, что соотношение острых и хронических лейкемий составляет 7 к 3 и что рост заболеваемости хронической лимфоцитарной лейкемией не замечен.

Рис. IX-33 показывает типы лейкемии, соответствующее число случаев и дозу облучения. Соотношение острой и хронической миелоидных лейкемий составляет 2,6:1, а острой миелоидной и лимфоцитарной лейкемий – 3,3:1.

<u>Clinical characteristic if atomic bomb survivors's leukaemias</u>

К числу клинических характеристик относится то, что в крови появляются лишь немногочисленные лейкемические клетки, хотя бластные клетки имеются в костном мозге (так называемая "нелейкемическая лейкемия", а также то, что наблюдаются многочисленные случаи предлейкемических состояний, таких как длительная лейкопения или рефрактерная анемия (миелодиспластический синдром) (рис. IX-34).

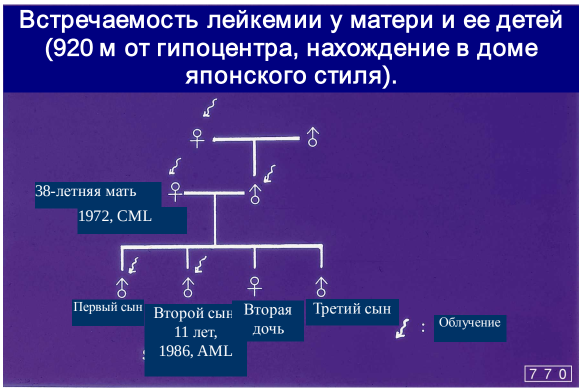


Рис. IX-35. Частые случаи фамильной лейкемии[38].

Хромосомные аберрации в лейкемических клетках

Доза облучения	Число случаев лейкемии	Среднее число хромосомных аберраций		
		Структурные аномалии	Численные аномалии	Сумма
1, 0 Гр <	25	4,6	1,6	6,2
0,01-0,99 Гр	27	1,6	0,7	2,3
<0,01 Гр	54	1,4	0,5	1,9
Число облученных	679	1,5	1,1	2,6

770

Рис. IX-36. Хромосомные аберрации в лейкемических клетках у лиц, переживших атомную бомбардировку[39,40]

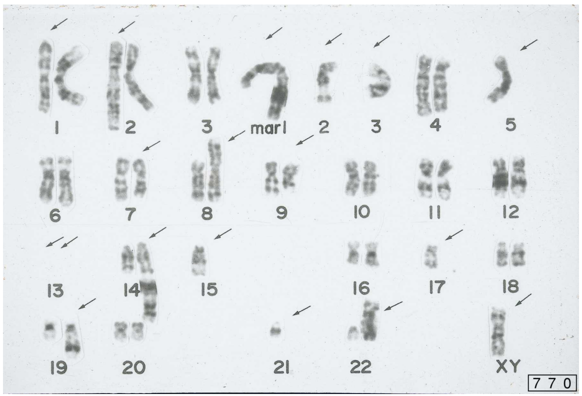


Рис. IX-37. Кариотипы в случаях лейкемии у лиц, переживших атомную бомбардировку (облучение в дозе 2,1 Св)

Кариотипы лейкемии у пациентов, облученных в дозе больше 2,0 Гр

№ Пациента	Возраст при облучении	Оценка дозы (Гр)	лейкемический Тип	Тип лейкемии Кариотип
1	61	4 <	M 2	46,XY,del(20)(q11)[13] / 46,XY,idem,-7,+mar[7]
2	71	4 <	M 5	46,XY,del(1)(q23),der(2)t(1;2)(q23;q35)×2,del(11)(q21)[5] / 47,XY,idem,+8[7]
3	72	4 <	M 2	48,XY,-1,+del(1)(p12p22)×2,t(8;18)(p11;p11),-11, +der(18)t(8;18)(p11:p11),del(20)(q11),+r[12]
4	63	4 <	M 1	44,XX,dup(1)(q25→q44),del(3)(q21),del(4)(q25q?28), del(5)(q13q32),-11,+i(11q),add(12)(q37),del(13)(q12q14), -14,-17,der(19)t(19;?11;?)(q13;q?13;?HSR)[21]
5	60	4 <	M 2	46,XX,del(5)(q13q15),t(3;18)(p21;q23),t(3;21)(q25;q22)[3] /46,XX,t(1;11)(q32;p15)[3] /46,XX,del(14)(q24), t(3;18)(p21;q23)[2] / 46,XX[7]
6	74	3.90	M 1	47,XY,2q-,2q+,5q-,+9[7] / 46, XY[4]
7	70	3.54	M 1	46,XX,del(5)(q15q32),del(13)(q12q32)[3] / 46,XX,idem, del(20)(q11q12)[8]
8	46	2.90	M 2	46,X,-Y,+der(7)t(1;7)(q21;q22)[16] / 46,XY[5]
9	80	2.81	M 2	42,XY,-4,-4,-5,-8,i(8q)[19] / 46,XY,-8,i(8q),+22[3]
10	68	2.77	M 1	45,XY,t(1;16)(p13;p13),t(2;2)(q33;q21),add(11)(q22),-12, del(20)(q11)[15]
11	59	2.69	M 2	45,XX,der(1)t(1;13)(p11;q11),add(11)(q13),-13[5] / 45,XX,-20[3] / 46,XX[5]
12	53	2.13	M 2	42,X,-Y,add(1)(p32),add(2)(q37),-5,del(7)(q32),i(8q),del(9) (q11q22),-13,-13,add(14)(q32),-15,-17,der(19)t(11;19) (q24;q13),-21,add(22)(p11),+mar1,+mar2,+mar3[18]
13	81	2.05	M 6	46,XX,del(7)(q11q22),del(20)(p12)[13]

770

Рис. IX-38. Кариотипы у больных лейкемией, получивших дозу больше 2 Св.

<u>Цитогенетические характеристики лекемий у лиц, переживших атомную бомбардировку</u>

Хромосомы у примерно 3000 больных острой миелоидной лейкемией и миелодиспластическим синдромом исследовались в течение 36 лет, с сентября 1962 г по март 1998 г. Из числа обследованных 105 имели лейкемию, связанную со взрывом атомной бомбы (24 случая с дозой 1 Св или большей, полученной костным мозгом, на основании расчетов по DS 86, 27 случаев с дозой от 0,01 до 0,99 Св и 54 случая с дозой 0,001 Св или меньшей). Как показано на рис. IX-35, выявлены две семьи, в которых мать и ребенок страдали лейкемией. С учетом наблюдений хромосом у 679 больных лейкемией, которые не были облучены и родились до августа 1945 г, были получены следующие цитогенетические характеристики лейкемий у лиц, переживших атомную бомбардировку:

(1) Хромосомные аберрации выявляются при лейкемии во всех 24 случаях с дозой 1 Св или больше.

(2) Хромосомные аберрации у лиц, переживших атомную бомбардировку при дозе 1 Св или больше, очень сложны. Среднее число аберраций в стволовой линии было 6,2 (доза облучения показана в греях на рис. IX-36, но в этом случае имеем место практически полное соответствие между Гр. и Св.). Хромосомы, показанные на рис. IX-37, относятся к случаю острой миелоидной лейкемии в одной семье. Второй сын был облучен в возрасте 11 лет и страдал лейкемией 41 год после бомбардировки. Его мать страдала миелоидной лейкемией 27 лет.

(3) В группе лиц, переживших атомную бомбардировку при дозе 1 Св. или больше, не было случаев стандартной транслокации, наблюдаемой в случаях FAB M2 и M3, такой как транслокация 8;21 или 15;17.

(4) Обычные транслокации в этой группе не выявлялись, но часто наблюдались аномалии хромосом 5,7 и 20 (рис. IX-38).

Подробная информация: Число случаев с разбивкой по дозе облучения и типам лейкемии[59, 60] (p97)

Число случаев лейкемии с хромосомными аномалиями

Доза облучения	Число случаев	Среднее число хромосомных аберраций: 5	7	13	17	20
1, 0 Гр<	25	10※1	5	5※2	2	10※3
0,01-0,99 Гр	27	3	1	1	1	1
< 0,01 Гр	54	5	4	1	1	0
Облученные при взрыве	679	88	68	27	48	32

*1, *3:P<0.001, *2: P<0.005,   в сравнении с необлученными

770

Рис. IX-39. Число случаев лейкемии с хромосомными аномалиями.

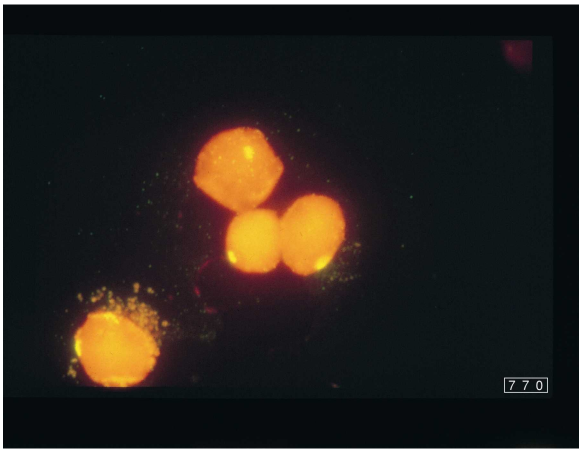


Рис. IX-40. Демонстрация моносомии по хромосоме 7 методом FISH.

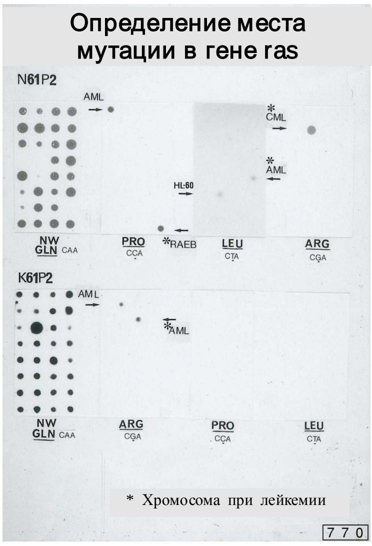


Рис. IX-41. Место мутации в гене RAS

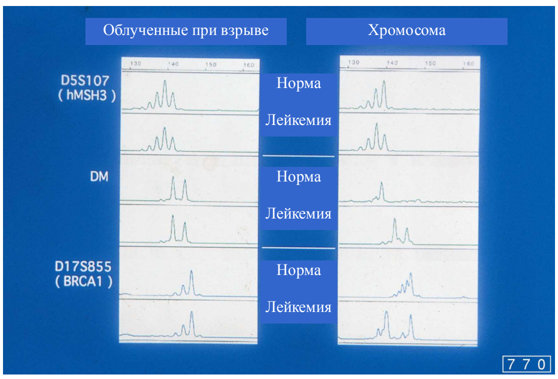


Рис. IX-42. Аномалии, состоящие в микросателлитных повторах разных генов.

У пациентов с лейкемией, получивших дозу облучения 1 Св или больше, имели место комплексные аномалии в хромосомах 5, 13 и 20. Для исследовании делеции и амплификации генов использовали FISH с меткой, в том числе на 5q31 (IRF1, GM-CSF), центромеру хромосомы 7 (FGR), 8q24 (c-MYC), 13q14 (RB), 17q13 (P53) и 20q13 (BRCA), что позволило выявить множество случаев делеции и амплификации, а также высокую частоту моносомии по хромосоме 7 – примерно в половине случаев (рис. IX-40), для чего использовали зонд на центромеру хромосомы 7. Два флуоресцентных пятна видны на нормальных клетках (позиции на 7 часов), и только у одной из трех аномальных клеток, расположенных в центре. В этих клеток, видимо, имеет место потеря или делеция хромосомы 7.

<u>Молекулярно-биологические характеристики лейкемий у переживших атомную бомбардировку (Рис. IX-41~44).</u>

Мутация гена Ras. Частота мутаций в 17 случаях лейкемии у лиц, переживших атомную бомбардировку, и в 19 случаях необлученных лиц была 11,5% и 35%, соответственно. Разница между двумя группами близка к достоверной (P<0,07). В обоих группах в N-RAS имелся мутантный кодон (N12, N61). Специфичность мутанта не была подтверждена в группе облученных (Рис. IX-41).

Частота транслокации генов MLL: Анализ хромосом проводили в течение 6 лет (с 1989 по 1994 г) в 269 случаях острой миелоидной лейкемии и миелодиспластического синдрома. Сравнивали частоты транслокаций у 28 лиц, переживших атомную бомбардировку (13 случаев с полученной дозой 1 Св или больше и 15 случаев с полученной дозой 0,01-0,99 Св), и у 268 необлученных больных. У 5 из 9 случаев с разломом 11g23 в группе необлученных имели место перестройки гена MLL, тогда как в 6 случаях в группе лиц, переживших атомную бомбардировку, таких перестроек не было.

Аномалии в повторяющихся последовательностях: Аномалии в повторяющихся последовательностях были исследованы у 13 лиц, переживших атомную бомбардировку, и у 12 необлученных больных острой миелоидной лейкемией с целью выявить генетическую нестабильность при использовании 10 микросателлитных маркеров, а именно, на супрессорные гены TP53 (хромосомный участок 17p13), WT1 (11q13), p16 (9p21), IRF1 (5q23) и BRCA1 (17q21), репаративные гены hMLH1 (3q21) и hMSH3 (5q11), раковый ген c-MYC (8q24) и гены врожденных аномалий DM (17q13) и BAT40 (1p13). Значительная генетическая нестабильность (p<0,001) найдена при лейкемиях у лиц, переживших атомную бомбардировку47.

Норма на рис.IX-42 означает результат, полученный на ткани того же больного: сердечная мышца (биопсия) или ДНК из линии В-лимфоцитов, полученной стимуляцией вирусом Эпштейна-Барр. Клетки больных лейкемией, переживших атомную бомбардировку, имели последовательности, отличные от исходных повторяющихся последовательностей.

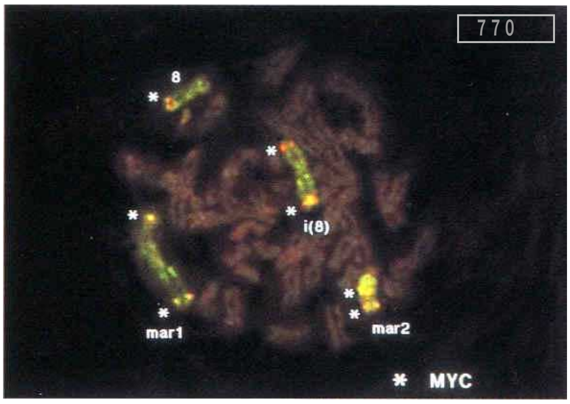


Рис. IX-43. Дупликация и СПТ специфических групп генов.

Характеристики лейкемий у лиц, переживших атомную бомбардировку

	Необлученные больные	Пережившие бомбардировку
1. Клиника	—	Нелейкемическая лейкемия
2. Кариотип	Простой	Сложный (p<0,001)
3. Хромосомные аберрации, специфичные для данной болезни	Часто	Редко (p<0,005)
4. Мутация гена RAS mutation	35,0%	11,5% (p<0.07)
5 Мутация гена MLL (в случаях с аномалией 11q23)	66,6%	0% (p<0.05)
6. Аномалия с генными повторами генами	8,3%	84,6% (p<0.05)
7. Амплификация генов путем СПТ	Редко	Часто

770

Рис. IX-44. Характеристики лейкемии у лиц переживших атомную бомбардировку.

Рис. IX-45. Возможный механизм радиационной лейкемии (ОМЛ).

<u>Дупликация и сегментная прыжковая транслокация (СПТ) специфических генов:</u>

Больные лейкемией после взрыва атомной бомбы или после химио- или радиотерапии имеют в 3-10 раз больше дупликаций таких генов, как BCR, ABL, MLL и AML-1. Эти гены дуплицированы тандемным образом. При исследовании перемещения индивидуально меченых генов вместе с участками (сегментами), в тоторых они расположены, оказалось, что эти гены вместе с такими участками переходят на другие хромосомы (сегментная прыжковая транслокация, СПТ). Эта СПТ не наблюдается при лейкемиях, развившихся de novo и имеющих простые и специфические хромосомные транслокации (например, 8;21, 15;17). Считается, что СПТ способствует генетической нестабильности в клетках лиц, переживших атомную бомбардировку.

На рис. IX-43 зонд, целиком окрашивающий хромосому 8, и зонд на ген c-MYC (8q24) выявили участие хромосомы 8 в образовании хромосомного обломка 8 (mar) и наличие 7 копий гена c-MYC в одной клетке.

<u>Возможный механизм радиационной лейкемии (Рис. IX-45)</u>

У лиц, переживших атомную бомбардировку, наблюдались хромосомные аберрации в клетках костного мозга и в периферических Т- и В-лимфоцитах. Кроме того, было обнаружено, что радиация оказывает прямое действие на стволовые клетки их костного мозга. Более того, считается, что поврежденные клетки накапливают последствия генетической нестабильности.

Согласно прежним теориям считалось, что неоплазию вызывает повышение уровня повреждения ДНК радиацией. Однако позже выяснилось, что, по некоторым данным, мутации ДНК не являются непосредственной причиной рака. Наши длительные исследования лиц, переживших атомную бомбардировку, показывают, что важную роль в развитии радиационной лейкемии играет генетическая нестабильность.

vi. Хроническая миелоидная лейкемия у лиц, переживших атомную бомбардировку.

Эпидемиологические характеристики

(1) Хроническая миелоидная лейкемия развивается чаще всего через 5-8 лет после облучения и зависит от дозы и возраста облученного, подобно острым лейкемиям, как это показано на рис. IX-31.

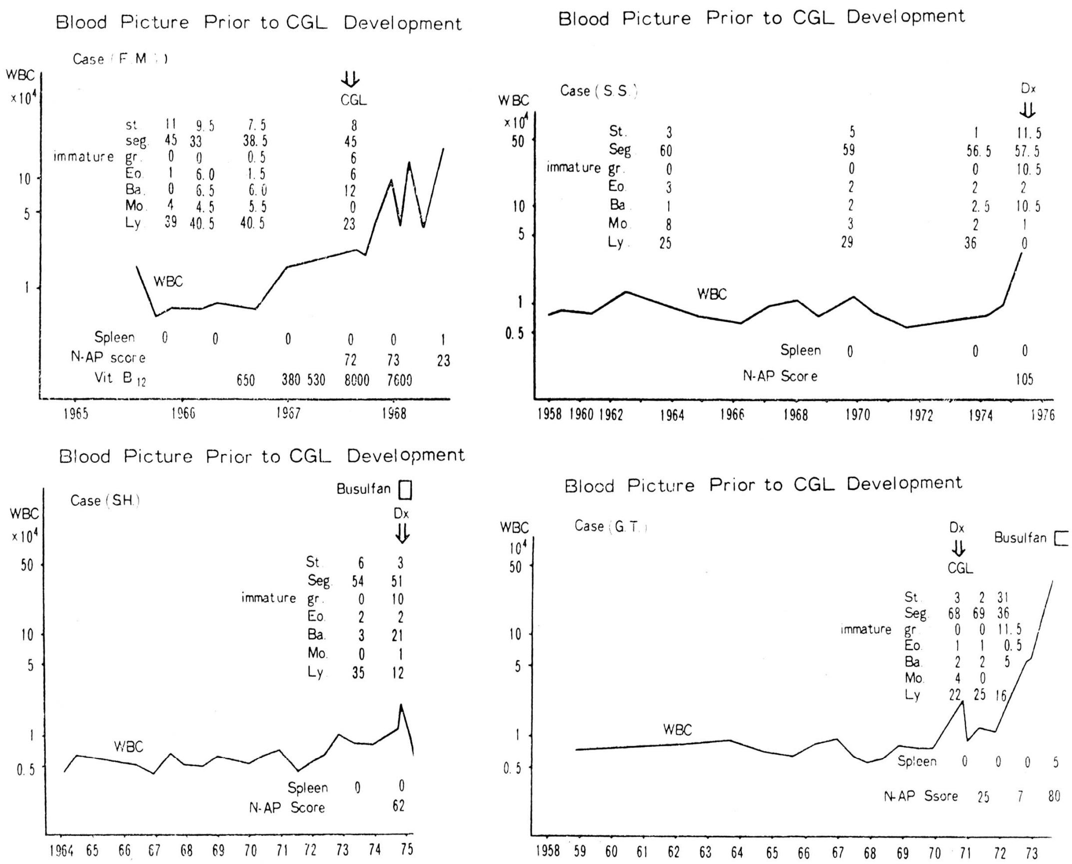
(2) У лиц, переживших атомную бомбардировку в Хиросиме, частота лейкемий выше, чем в Нагасаки.

(3) Заболеваемость миелоидной лейкемией не осталась высокой через 40 лет после облучения (1985), в отличие от ситуации с острой лейкемией.

Клинические характеристики:

(1) Регулярные проверки здоровья лиц, переживших атомную бомбардировку, проводятся дважды в год. Результаты осмотров сохраняются с 1958 г.

(2) Эти результаты позволяют прослеживать развитие болезни и его этапы. (Например, развитие хронической миелоидной лейкемии по картинам крови и отслеживание миеломы по записям о белковых фракциях). Рис. IX-46 показывает картину крови после 1958 г. После определения содержания белых клеток в крови, их клеточного состава, активности щелочной фосфатазы нейтрофилов и витамина B12 за 10-20 лет до появления болезни ее клинические симптомы и характер нарушений в лабораторных анализах оказались соответствующими тенденциям, свойственным хронической миелоидной лейкемии.



770

Рис. IX-46. Картина крови, предшествующая хронической миелоидной лейкемии.

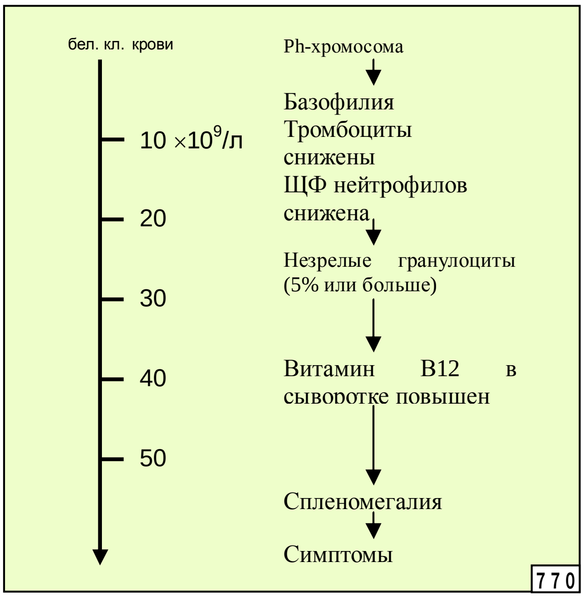
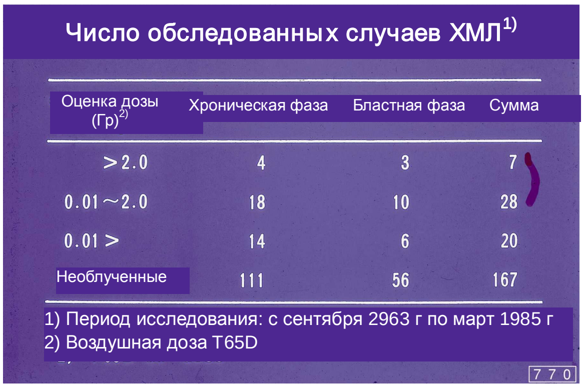


Рис. IX-47. Порядок и время появления разных признаков, характерных для развития хронической миелоидной лейкемии.



Число обследованных случаев ХМЛ[1]

Оценка дозы (Гр)[2]	Хроническая фаза	Бластная фаза	Сумма
＞2.0	4	3	7
0.01～2.0	18	10	28
0.01＞	14	6	20
Необлученные	111	56	167

1) Период исследования: с сентября 2963 г по март 1985 г
2) Воздушная доза T65D

Рис. IX-48. Число обследованных случаев хронической миелоидной лейкемии.

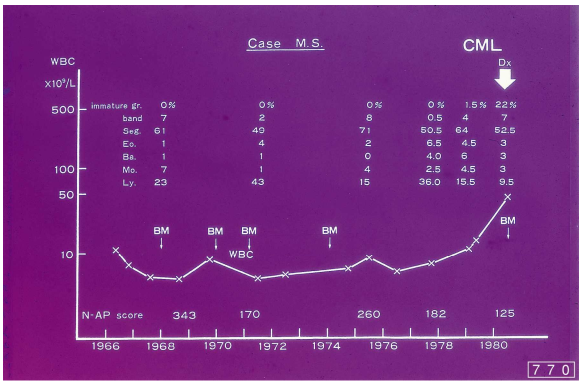


Рис. IX-49. Гематологические результаты, полученные до развития хронической миелоидной лейкемии у пациента, получившего при атомном взрыве дозу облучения в 1,5 Св.

Филадельфийская (Ph) хромосома наблюдается уже при содержании белых клеток в крови, составляющем 10×109/л. Среди очень ранних аномалий выявляются повышение базофилов, снижение тромбоцитов и низкий уровень щелочной фосфатазы нейтрофилов. Затем содержание незрелых гранулоцитов в периферической крови повышается до 5% и больше, а повышение уровня витамина B12 в крови наблюдается на стадии, когда содержание белых клеток в крови достигает 20×109/л. Спленомегалия наблюдается, когда содержание белых клеток в крови достигает 50×109/л (рис. IX-47)[42].

Цитогенетические характеристики.

(1) С сентября 1963 по 1985 г было исследовано 55 случаев хронической миелоидной лейкемии (рис. IX-48). Из них 36 приходились на хроническую фазу и 19 на острую фазу, а по полученной дозе облучения 7 случаев приходились на 2 Св. и больше и 28 на 0,01-2,0 Св. Во всех случаях имелась характерная для этой болезни филадельфийская хромосома.

(2) Хромосомные аномалии, отличные от филадельфийской хромосомы (например +8 , +22q-), наблюдались в 20% случаев хронической фазы и 80% острой фазы как у переживших атомный взрыв, так и у необлученных больных. Достоверных различий между этими двумя группами не было.

(3) Хромосомные аномалии, отличные от филадельфийской хромосомы, наблюдались только у находившихся в пределах до 700 м от гипоцентра (случай MS, оценка полученной дозы 1,5 Св. на рис. IX-50

Картина крови при этой лейкемии и хромосомные аберрации в клетках костного мозга (сплошная линия для частоты аномалий, ◎ и □ для аномального клона) показаны на рис. IX-49 и IX-50. Кроме того, прерывистой линией показан процент Т-лимфоцитов. Эта хроническая лейкемия появилась в 1980 г, через 15 лет после начала наблюдения. Базофилия наблюдалась на стадии, когда содержание белых клеток в крови было 8×109/л, через два года после появления лейкемии (рис. IX-49). В костном мозге был заметен Gq-клон 30. Однако дифференциальное окрашивание хромосом в то время не было разработано, поэтому не было точных доказательств соответствия Gq

Рис. IX-50. Серийный цитогенетический анализ, выполненный у лица, пережившего атомную бомбардировку.

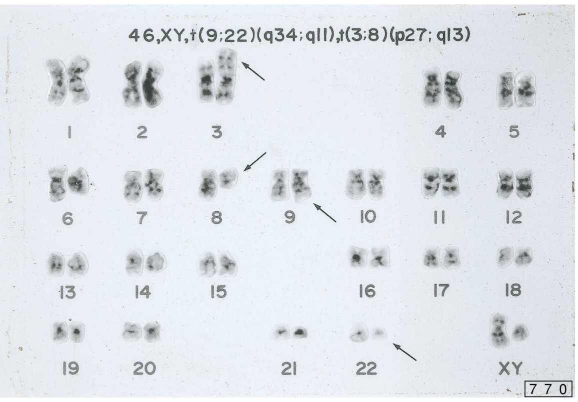


Рис. IX-51. Кариотип в случае хронической миелоидной лейкемии у пациента, получившего дозу 1,5 Св.

Рис. IX-51 показывает филадельфийскую хромосому типа Ph1 (транслокация между хромосомами 9 и 22) в случае хронической миелоидной лейкемии у пациента, получившего при атомном взрыве дозу 1,5 Св с расстояния 700 от гипоцентра. Транслокация 3;8 считается аномалией, которая вызвана радиацией.

Рис. IX-52. Перестройка гена BCR при ХМЛ у пациента, пережившего атомную бомбардировку.

Молекулярные, клеточные и генетические характеристики

Перестройка гена BCR: Для того, чтобы охарактеризовать молекулярно-биологические особенности радиационной лейкемии, перестройки гена BCR (рис. IX-52) и различия в точках разлома (рис. IX-53) в лейкемических клетках 9 больных были исследованы с использованием саузерн-блоттинга. Перестройки наблюдались у всех больных хронической миелоидной лейкемией, переживших атомную бомбардировку. Различия по точке разлома у этих и необлученных больных отсутствовали [43].

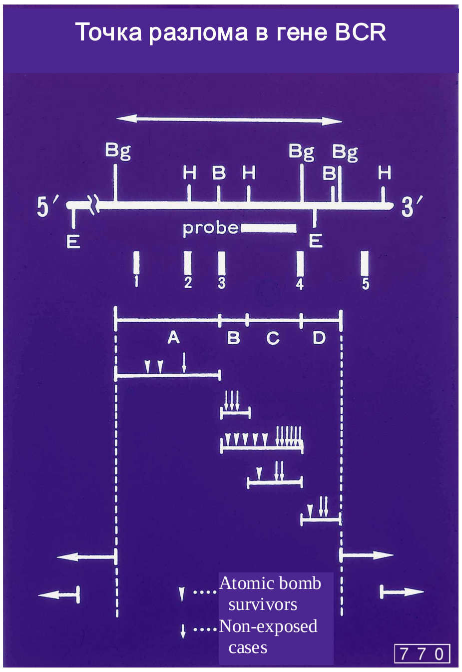


Рис. IX-53. Точка разлома в гене BCR.

Частота мутаций гена RAS при ХМЛ по данным ПЦР

	N-ras	K-ras	N или K-ras
Пациенты, пережившие атомный взрыв	12.5%	12.5%	12.5 (2/16)
Необлученные пациенты	8.0%	20.0%	11.4 (4/35)

770

Рис. IX-54. Частота мутаций гена RAS у больных хронической миелоидной лейкемией, переживших атомную бомбардировку.

Мутация гена RAS: Мутации гена RAS имеются у 12,5% пациентов, переживших атомную бомбардировку, и у 11,4% необлученных пациентов. Разницы по частоте мутаций гена RAS между этими группами нет (IX-54) [44].

2. Радиационная лейкемия из-за других причин, кроме атомной бомбы.

1) Лейкемия из-за внешнего облучения.

Показано, что заболеваемость лейкемиями достоверно повышена в следующих группах людей, подвергнутых облучению:

(1) Специалисты по радиотерапии в США: Заболеваемость лейкемией в 8-10 раз выше, чем у не радиологов [45, 46].

(2) Больные, подвергнутые радиотерапии: обездвиживающий спондилит в Англии [47]; гиперплазия тимуса в США US[48]. В этих случаях заболеваемость лейкемией была в 10 раз выше, чем у необлученных больных.

(3) Дети, чьи матери проходили обследование рентгеном в период беременности: в этом случае заболеваемость лейкемией в два раза выше, чем у необлученных детей [49].

	Характер излучения	Условия облучения	Типы лейкемии	Связь между заболеваемостью и дозой
Радиологи в США	Главным образом X-лучи	Очень малые и частые дозы	Хроническая > Острая миелоидная > Лимофитарная	------------------------
Больные после радиотерапии	Главным образом X-лучи	Средние дозы, десятки раз	Хроническая > Острая миелоидная > Лимофитарная	Пропорциональная в диапазоне от 250 рад до 1250 рад. Резкое возрастание при превышении 3000 рад.
Пережившие атомную бомбардировку	Гамма-лучи Нейтроны	Одна большая доза	Хроническая > Острая миелоидная > Лимофитарная (Хроническая миелоидная при облучении в пределах 2 км от гипоцентра.)	Пропорциональная от 100 рад. Не определена при дозах ниже 100 рад.
Дети, облученные в период эмбрионального развития	X-лучи	Малая доза один-несколько раз	Хроническая > Острая миелоидная = Лимофитарная	Риск повышается при увеличении числа рентгеновских снимков.

Рис. IX-55. Условия облучения и типы радиационной лейкемии. 770

После аварии в Чернобыле (1986) были выявлены 106 случаев острого радиационного синдрома. Отслеживание этой группы продолжалось до 1998 г, при этом в 11 случаев была выявлена лейкемия, в том числе один случай острой миелоидной лейкемии и два случая миелодиспластического синдрома. С другой стороны, обследование около 200000 ликвидаторов в 1986 г и 1987 г не выявило признаков избыточной заболеваемости лейкемиями.

2) Лейкемии из-за внутреннего облучения.

Внутренне облучение происходит с низкой интенсивностью и хронически, поэтому вызванные им повреждения зависят от природы радионуклидов и радиочувствительности органов-мишеней.

(1) Препарат Thorotrast широко использовался для ангиографии во время второй мировой войны. Около 10% больных после этого страдали раком печени. В некоторых случаях развивалась лейкемия,

главным образом эритролейкемия. (Наблюдение проводилось в Германии, Португалии, Дании и Японии и не позволило сделать корректную оценку риска. Но число случаев лейкемии считается в 2-6 раз более высоким, чем ожидаемое).

(2) Загрязнение стронцием-90 из-за взрыва хранилища ядерных отходов на военном предприятии на Урале в России: в период от 15 до 20 лет после аварии у 124000 (60% населения получили дозы в 0,2 Гр.) в верхнем течении реки Теча (на протяжении 150 км) участились случаи лейкемии (риск лейкемии составил от ¼ до ½ от обусловленного взрывом атомной бомбы[52].

(3) Внутреннее облучение от йода-131 и цезия-137 из-за Чернобыльской аварии. Учащение рака щитовидной железы отмечено у детей в окрестностях Чернобыля, в Белоруссии и в Гомеле [50]. Исследование лейкемий проведено среди 270000 жителей деревень вокруг Чернобыля (Белоруссия, Украина и Россия), но увеличение заболеваемости не выявлено [53].

3) Заболеваемость лейкемиями у детей от родителей, переживших атомную бомбардировку или облученных из-за других причин.

(1) Особого возрастания заболеваемости лейкемиями не найдено у детей от родителей, переживших атомную бомбардировку.

(2) Сообщалось о повышении заболеваемости лейкемиями и злокачественными лимфомами у детей рабочих на заводе Селлафильд (Англия) (рис. IX-56), но в ряде статей подвергнуты сомнению статистические методы, которые привели к такому выводу. В настоящее время нет определенных свидетельств учащения случаев лейкемии среди тетей от облученных родителей.

Число случаев с разбивкой по полу

	Мужчины (М)	Женщины (Ж)	В сумме
Лимфоидная (Л)	17	13	30
Нелимфоидная (НЛ)	11	8	19
Неопределенная	2	1	3
В сумме	30	22	52

∴

1) М : Ж 3 : 2

2) Л : НЛ 3 : 2

770

Рис. IX-56. Число случаев лейкемии у детей рабочих завода Селлафильд [54].

Глава X. Приложение (базовая информация и подробности).

1. К Главе I, относящейся к общим введениям.

Базовая информация: Хромосомные аберрации при острых лейкемиях (р6).

Рис. X-1. Хромосомные аномалии при острых лейкемиях.

Хромосомные аномалии наблюдаются при первом обследовании примерно у 65% пациентов с острой лейкемией.


Хромосомные аберрации с нормальным кариотипом при острых лейкемиях

	-7	5q-	+8	del(RB)	del(p53)	dup(p53)	DNA-FP - аномалия
1	16.4	4.2	0.0	5.6	1.4	0.0	+
2	15.3	3.7	ND	3.1	3.0	11.4	-
3	12.3	19.8	3.7	7.1	2.6	0.4	-
4	5.6	11.1	3.4	22.0	3.3	0.5	-
5	ND	6.2	10.2	7.2	0.8	9.7	-
6	2.1	4.5	3.7	7.1	8.7	12.2	+
7	3.7	2.4	3.8	9.2	11.7	0.5	-
8	3.3	2.9	1.5	2.7	13.2	2.9	+
9	3.7	4.0	1.4	1.7	18.7	8.9	-

770

Рис. X-2. Аномалии при лейкемиях с нормальным кариотипом.

У 87% больных острой лейкемией с нормальным кариотипом при исследовании методом FISH в сочетании с генным анализом наблюдаются несколько хромосомных аномалий.

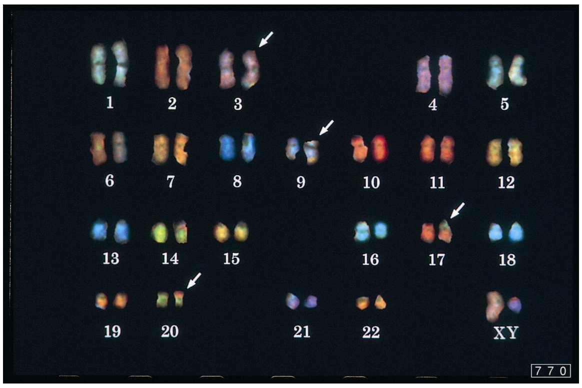


Рис. X-3. Анализ методом SKY-FISH.

Методика SKY-FISH позволяет с высокой частотой выявлять сбалансированные транслокации.

Детальная информация: Скрытая транслокация (р6)

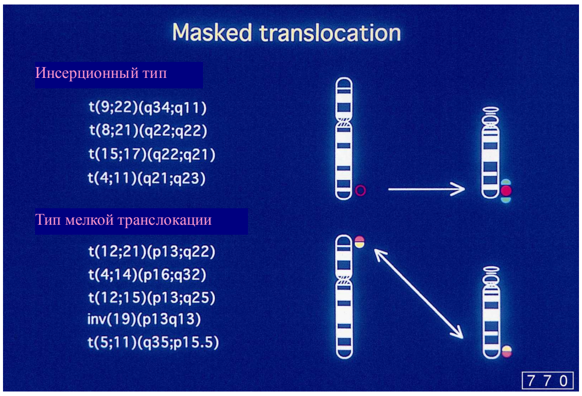


Рис. X-4. Скрытая транслокация.
Показаны примеры вставок и мелких транслокаций.

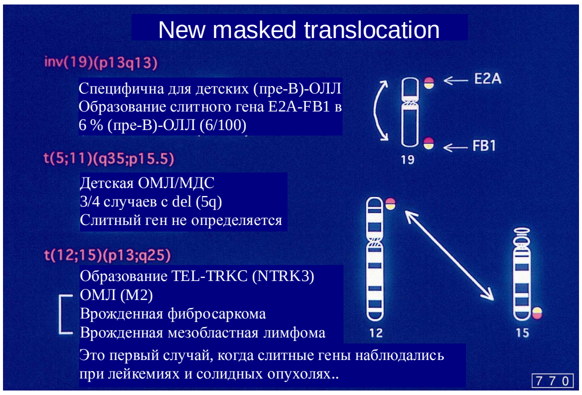


Рис. X-5. Новая скрытая транслокация.

Детальная информация: Слитные гены у здоровых людей (р8).

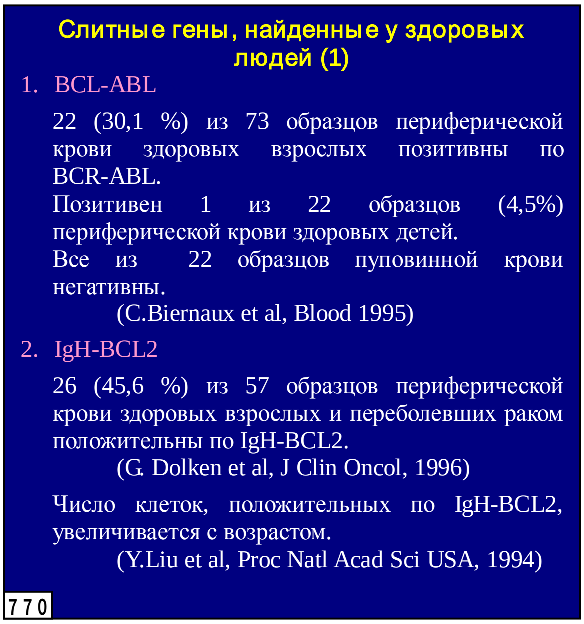


Рис. X-6. Слитные гены у здоровых людей (1).
При исследовании периферической крови методом ОТ-ПЦР подтверждается наличие следовых количеств слитных генов.

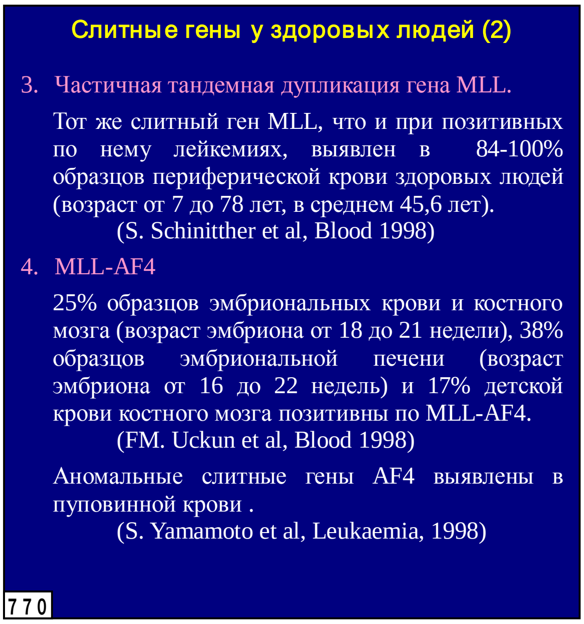


Рис. X-7. Слитные гены у здоровых людей (2).

2. К Главе II, относящейся к хроническим миелопролиферативным заболеваниям.

Детальная информация: Анализ комплексной транслокации 9;22 методом FISH (p13)

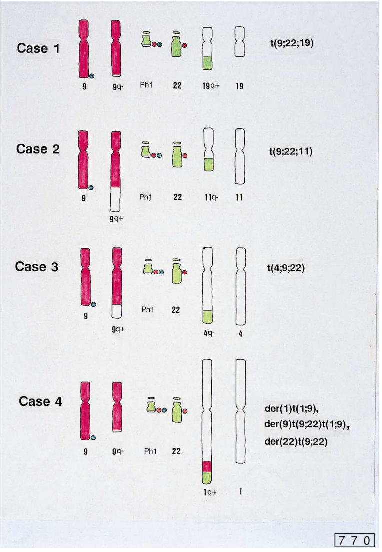


Рис. X-8. Комплексная транслокация 9;22. Выполнен анализ методом FISH. Описание окраски см. в X-10.

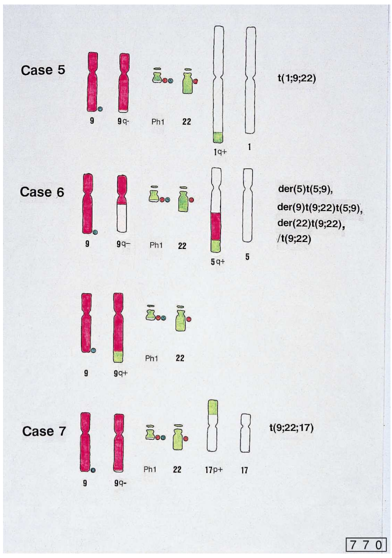


Fig. X-9. Комплексная транслокация 9;22. Описание окраски см. в X-10.
.

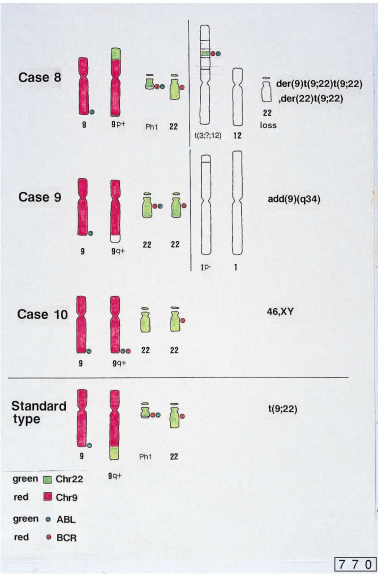


Рис. X-10. Комплексная транслокация 9;22.

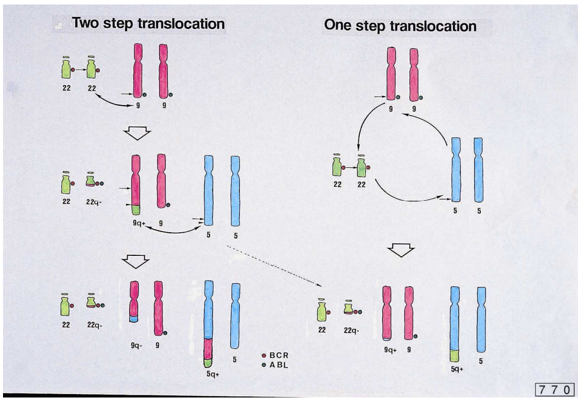


Рис. X-11. Механизм комплексной транслокации 9;22.

Существуют две концепции образования комплексных транслокаций: одна предусматривает двухстадийную транслокацию (слева), а другая – одновременный разлом и взаимную транслокацию трех хромосом (справа).

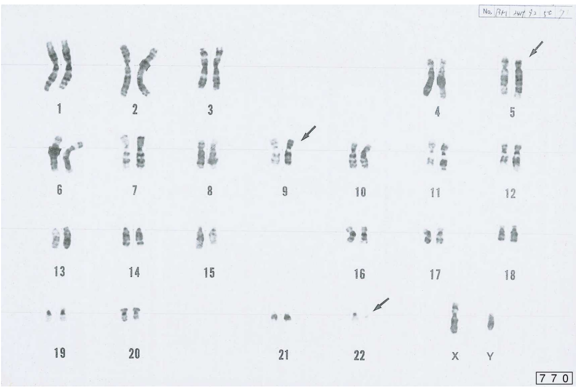


Рис. X-12. Примеры комплексной транслокации t(5;9;22).

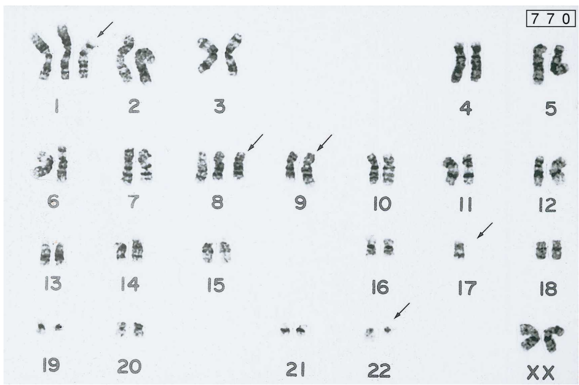


Рис. X-13. Примеры комплексной транслокации.

Подробная информация: Разлом в пределах BCR в 100 случаях ХМЛ (p13)

перест ройки г ена bcr и т очка разлома в bcr

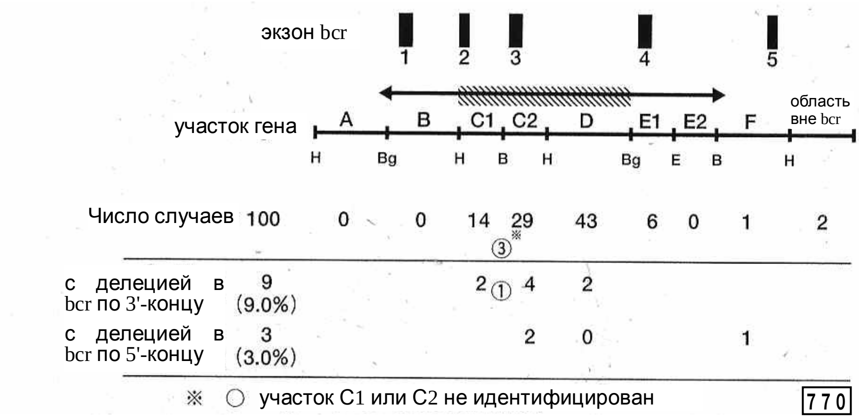


Рис-1 Точки разлома в гене bcr у 100 больных ХМЛ. Ген bcr и область вне гена были разделены на 8 участков от A до F по точкам действия рестриктаз: H – HindIII; bg – BglII; B – BamHI; E – EcoRI. У пациентов с делециями по 3'- и 5'-концу специфичные участки с точками разлома отсутствовали. У 91% пациентов точки разлома были в пределах заштрихованной обрасти bcr.

Рис. X-14. Точка разлома в пределах bcr[55].

У большинства пациентов точка разлома была между экзонами 2 и 4. Обнаружено, что в двух исключительных случаях точка разлома была при bcr δ . Интересно отметить, что в 12% случаев ХМЛ имелась делеция bcr. Этот вариант делеции наблюдался и при других транслокациях (таких как 8;14).

Базовая информация: Морфология клеток при острой трансформации (p14)

В настоящее время имеется меньше возможностей диагностировать острую трансформацию – благодаря тому, что ХМЛ можно лечить ингибитором ST1571 тирозинкиназы Abl. Острые случаи ХМЛ можно выявлять там, где такое лечение недоступно.

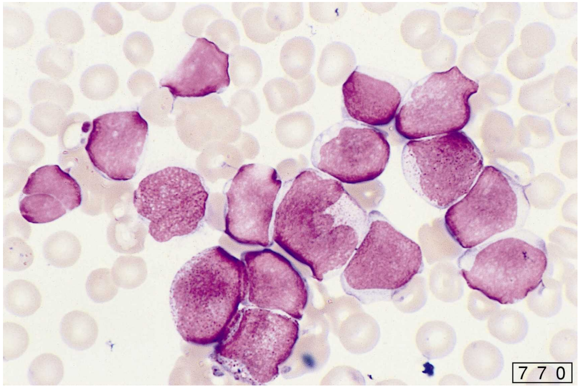


Рис. X-15. Миелобластный тип.

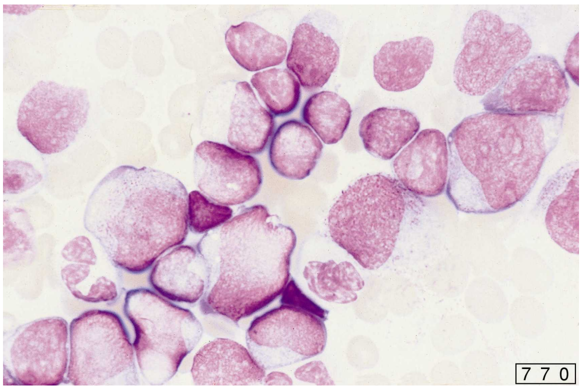


Рис. X-16. Лимфобластный тип.

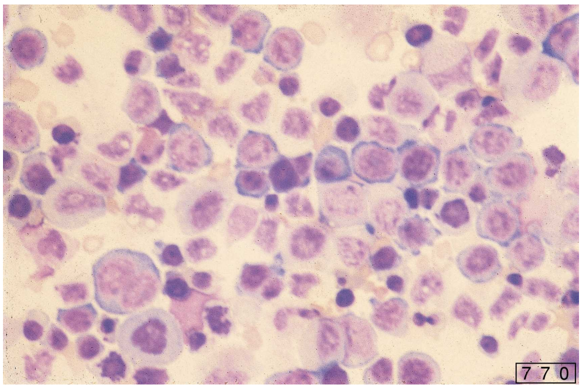


Рис. X-17. Эритробластный тип.

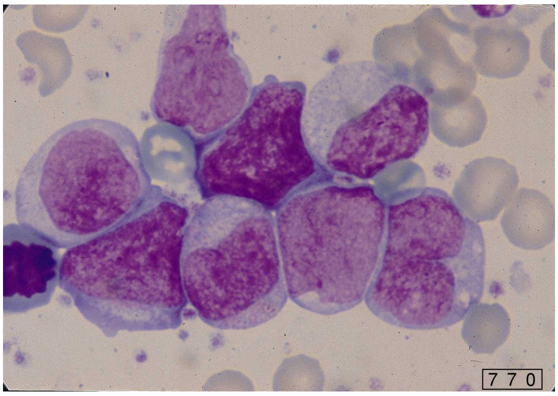


Рис. X-18. Монобластный тип.

Детальная информация: Клинические типы и морфология в случаях острой трансформации при ХМЛ. (p14)

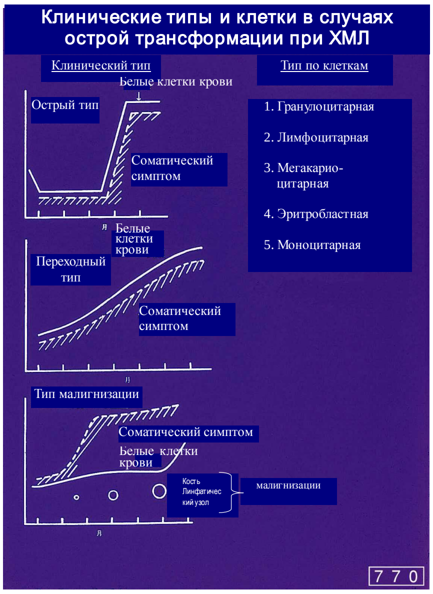
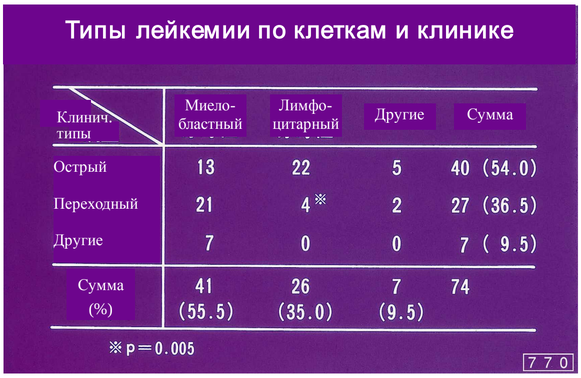


Рис. X-19. Клинические типы ХМЛ при острой трансформации[56].



Клинич. типы	Миело-бластный	Лимфо-цитарный	Другие	Сумма
Острый	13	22	5	40 (54.0)
Переходный	21	4※	2	27 (36.5)
Другие	7	0	0	7 (9.5)
Сумма (%)	41 (55.5)	26 (35.0)	7 (9.5)	74

※p=0.005

Рис. X-20. Типы лейкемии по клеткам и клинике.

Детальная информация: Клональная эволюция в случаях острой трансформации при CML (p14)

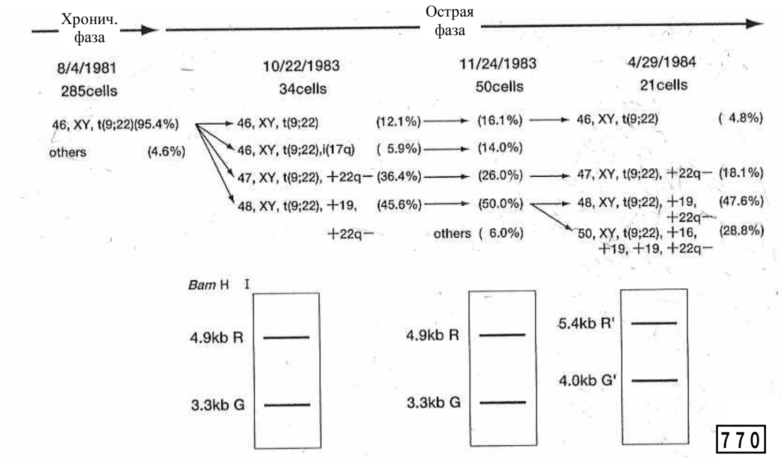


Рис. X-21. Эволюция клонов с филадельфийской хромосомой Ph' и перестройкой гена bcr.

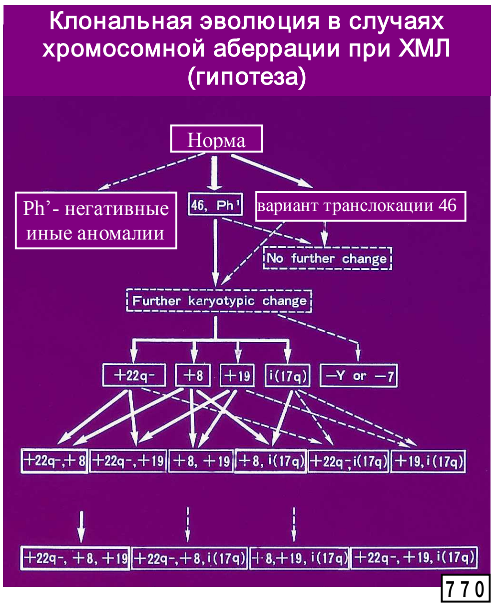


Рис. X-22. Клональная эволюция при ХМЛ.
Исходные дополнительные аномалии включают в себя +8, +19, i(17q), +22q, -(Ph'), -Y и –7. Комбинации этих аномалий появятся позже[57].

3. К Главе V, относящейся к острой миелоидной лейкемии.

Детальная информация: Анализ комплексной транслокации 8;21 методом FISH

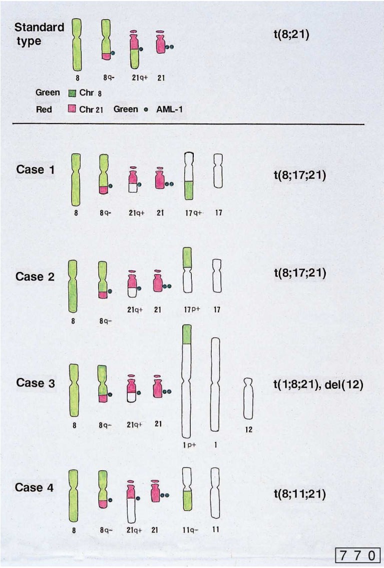


Рис. X-23. Анализ комплексной транслокации 8;21 методом FISH.

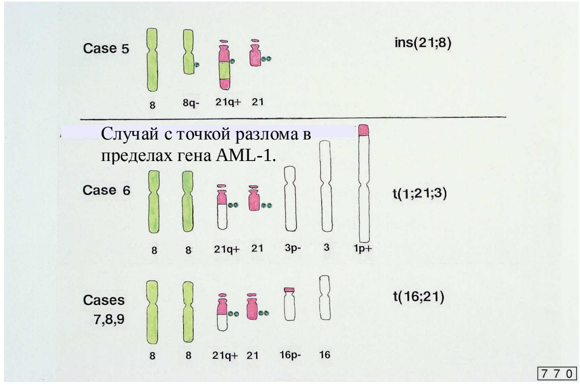


Рис. X-24. Комплексная транслокация 8;21.

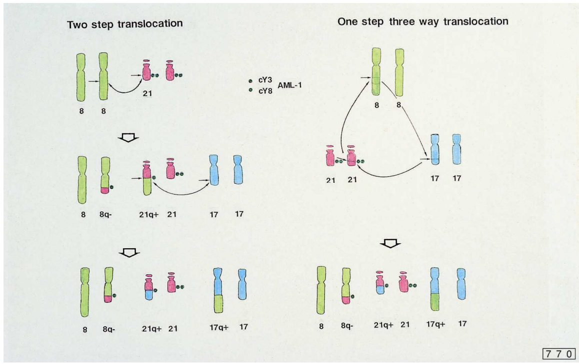


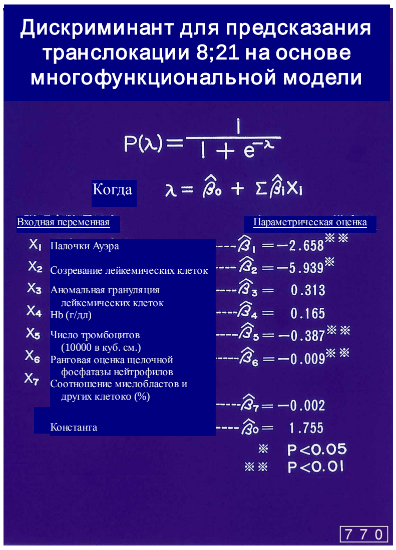
Рис. X-25. Механизм комплексной транслокации 8;21.

Анализ комплексной транслокации метолом FISH привел к двум концепциям образования комплексной транслокации: одна предусматривает двухстадийную транслокацию (рис. X-25 слева), а другая – одновременный разлом и транслокацию трех хромосом (рис. X-25 справа).

Детальная информация: Предсказание лейкемии с транслокацией 8;21 по клиническим данным (p25)

Рис. X-26a. Дискриминант для предсказания транслокации 8;21.

Для предсказания транслокации 8;21 используется ранговая оценка наличия палочек Ауэра (есть – 1; нет – 0), созревания лейкемических клеток (есть – 1; нет – 0), аномальной грануляции лейкемических клеток (есть – 1; нет – 0), уровень гемоглобина, число тромбоцитов, ранговая оценка щелочной фосфатазы нейтрофилов, соотношение миелобластов и других гранулированных клеток и константа, равная 1,755.



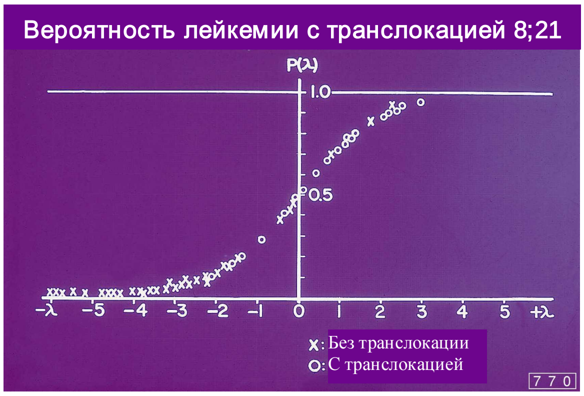


Рис. X-26b. Вероятность лейкемии с транслокацией 8;21.

Рис. X-26b показывает график, построенный на основе клинических данных по 22 случаям лейкемии с транслокацией и 102 случаям ОМЛ без транслокации 8;21. Если значение λ, которое было определено по выражению на рис. X-26, близко к 1,0, высока вероятность того, что у больного лейкемией имеется транслокация 8;21.

Детальная информация: Амплификация домена гена ABL у больных вторичной лейкемией (p34)

Амплификация домена гена ABL у больных вторичной лейкемией

Случай	Болезнь			Число копий гена 3	4	5	6
1	Злокачественная лимфома	→	AML	11	54	35%	
2	Рак матки	→	AML	47	16	3	
3	Рак гортани	→	AML	23	18	2	1
4	Рак груди	→	AML	30	10	30	5
5	Рак кожи	→	ALL	2	12	28	2

* При ОМЛ de novo с комплексными аномалиями кариотипа амплификация генов отсутствует

770

Рис. X-27. Амплификация домена гена ABL у больных вторичной лейкемией.

4. К Главе VI, относящейся к В-клеточным неоплазиям.

Базовая информация: Экспрессия перестройки генов при В-клеточных неоплазиях (p44)

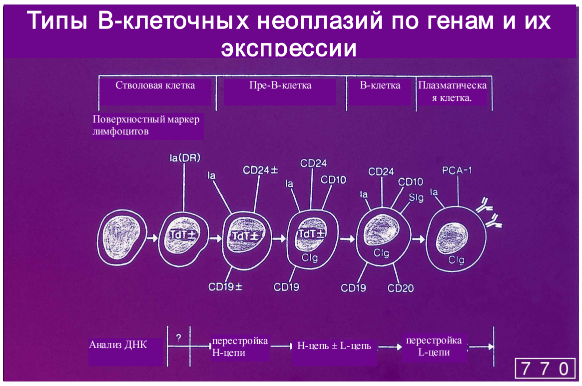


Рис. X-28. Экспрессия и перестройка генов при В-клеточных неоплазиях.

Подробная информация: Различия между случаями острой лейкемией с аномалией 11q23 у детей и взрослых (p47)

	Ребенок	Взрослый
Морфология	ОЛЛ, АМЛ (M5)	АМЛ(M1-M5), МДС, не-Ходжкинская лимфома
Кариотип	В основном t(4;11)(q21;q23)	t(9;11)(p21;q23), t(11;19)(q23;p13) и т.д. Иногда add(11)(q23) или del(11)(q13q23)
Иммунологические проявления	• Аномалия только типа 11q23 • ОЛЛ: В-клеточного типа ОМЛ: моноцитарные маркеры • Случаи с двумя проявлениями составляют около 30%	• Часто бывают дополнительные аномалии, кроме 11q23. • ОМЛ: моноцитарные маркеры • Случаи с двумя проявлениями редки
Заболеваемость	50% случаев в возрасте до 1 года.	В любом возрасте
Клиническая картина	• Значительно повышено число белых клеток в крови. • Часто бывает инфильтрация ЦНС и гепатоспленомегалия.	• Значительно повышено число белых клеток в крови. • Инфильтрация ЦНС и гепатоспленомегалия бывают редко.
Перестройка гена MLL	100%	ОЛ•МДС: 54% (случаев разлома 11q23) НХЛ: 40 % (случаев разлома 11q23)

Рис. X-29. Различия между случаями острой лейкемией с аномалией 11q23 у детей и взрослых. 770

Базовая информация: Географические различия между B-клеточными неоплазиями взрослых (p51)

	США	Япония
Хроническая лимфоцитарная лейкемия		
Частота	Высокая	Низкая
Хромосомные аберрации	Примерно 40%	Примерно 40%
Генные аномалии (BCL-1, 2, 3)	9%	8%
Фолликулярная лимфома		
Частота	Высокая	Низкая
Эстранодальные случаи	Мало	Много
Хромосомные аберрации	Много	Мало
Генные аномалии (BCL-2)	89%	45%

770

Рис. X-30. Географические различия между B-клеточными неоплазиями взрослых.

Детальная информация: Сравнение хромосомных аберраций при ХЛЛ в США и Японии (p52)

Хромосомные аберрации при ХЛЛ (сравнение)

		Число случаев	Частота аномалий	+12	11q	13q	14q
Япония							
Shinohara	1988	10	40	0	10	20	10
Нашиданные	1992	49	41	15	6	12	10
США							
Bird	1989	38	39	47	27	7	27
Nowell	1986	40	35	29	—	—	36

770

Рис. X-31. Сравнение хромосомных аберраций в США и Японии.

Детальная информация: Сравнение перестроек гена ХЛЛ в США и Японии (p52).

Перестройки гена CLL (сравнение))

	Число случаев	bcl-1	bcl-2 Mbr	bcl-2 mcr	bcl-2 5'	bcl-3
Япония						
Нашиданные	50	1	1	1	3	0
США						
Adachi	32	—	0	0	3	—
Raghoebier	44	1	1	0	2	0

770

Рис. X-32. Сравнение перестроек гена ХЛЛ в США и Японии.

5. К Главе VII, относящейся к Т-клеточным и NK-клеточным неоплазиям.

Базовая информация: Экспрессия и перестройка генов при Т-клеточных неоплазиях (p63)

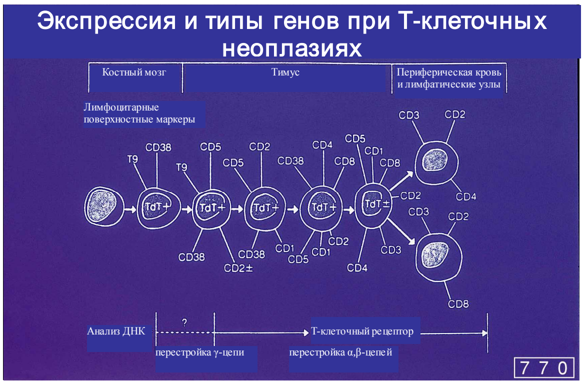


Рис. X-33. Экспрессия и перестройка генов при Т-клеточных неоплазиях.

6. К Главе IX, относящейся к радиационным лейкемиям.

Детальная информация: Число случаев в зависимости от дозы и типа лейкемии[59, 60](p80)

T65D рад	ОМЛ	ОЛЛ	МДС	ХМС	ОТЛ	ХЛЛ	Гипо L	Другие	Нет Dx	Сумма
0-99	81	12	7	13	28	3	5	2	9	160
>100	10	4	4	5	1	0	0	1	4	29
Сумма	91	16	11	18	29	3	5	3	13	189

770

Рис. X-34. Число случаев лейкемии в зависимости от типа и дозы (у переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки).

T65D рад	M_1	M_2	M_3	M_4	M_5	M_6	M_7	Сумма
0-99	19	19	13	9	6	6	0	72
>100	1	5	0	1	1	0	1	9
Сумма	20	24	13	10	7	6	1	81

770

Рис. X-35. Число случаев лейкемии в зависимости от типа (по FAB) и дозы (у переживших атомную бомбардировку в Хиросиме и Нагасаки).

Ссылки

1. Bennett JM, et al.: Proposals for the classification of acute leukeamias. Br J Haematol 33:451-458,1976
2. The Non-Hodgkinis Lymphoma Pathologic Classification Projects: National Cancer Institute Sponsored Study of Classification on Non Hodgkinis Lymphomas: Summary and Description of a Working Formulation for Clinical Usage. Cancer 49:2112-2135,1982
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, Wolf-Peeters C, Falini B, and Gatter KC: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 84:1361-1392, 1994
4. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of Tumours of Haematopoietics and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon 2001
5. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, and Sultan C: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes Br J Haematol 51:189-199,1982
6. Rappaport H.: Tumor of the Hematopoietic System. Atlas of Tumor Pathology, Sct. III, Fasc. 8, A.F.LP., Washington, DC.,1966
7. Lennert K, Stein H, and Kaiserling E: Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomats. Br. J Cancer 31 Suppl 2:29-43,1975
8. Lukes RJ, Parker JW, Taylor CR, et al.: Immunologic approach to non-Hodgkinis lymphomas and related leukaemias. Analysis of the results of multiparameter studies of 425 cases. Seminors in Hematology 15:322-351, 1978
9. Nowell PC, Hungedord DA: A minute chromosome in human chronic granulocytic leukaemia. Science 132:1497-1500, 1960
10. Arif, M., Tanaka, K., Chendil, D., Asou, H., Kyo, T., Dohy, H., and Kamada, N.: Hidden monosomy 7 in acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome detected by interphase fluorescence in situ hybridization. Leukaemia Res., 20(9), 709-716, 1996.
11. Miyoshi H, Kozu T, Shimizu K, Enomoto K, Maseki N, Kaneko Y, Kamada N, and Ohki M.: The t(8;21) translocation in acute myeloid leukaemia results in production of an AML1-MTG8 fusion transcript. EMBO J, 12: 2715-2721, 1993
12. Tanaka K, Takechi M, Nishimura S, Oguma N, and Kamada N.: Amplification of c-MYC

oncogene and point mutation of N-RAS oncogene in acute myelocytic leukaemias with double minute chromosomes. Leukaemia, 7(3): 303-306, 1993.

13. Tanaka K, Arif M, Eguchi M, Kyo T, Dohy H, and Kamada N.: Frequent jumping translocations of chromosomal segments involving the ABL oncogene alone or in combination with CD3-MLL genes in sec ondary leukaemias. Blood, 89(2): 596-600, 1997.
14. Tanaka K and Kamada N: Segmental jumping translocation in leukaemia and lymphoma with a highly complex karyotype. Leukaemia and Lymphoma, 29(3), 563-575, 1998.
15. Sato Y, Abe S, Mise K, Sasaki M, Kamada N, Kouda K, Musashi M, Saburi Y, Horikoshi A, Minami Y, Miyakuni T, Vokoyama Y, Ishihara Y, and Miura Y: Reciprocal translocation involving the short arms of chromosomes 7 and 17, t(7p-;11p+), associated with myeloid leukaemia with maturation. Blood, 70(5): 1654-1658, 1987.
16. Harada H, Asou H , Kyo T, Asaoku H, Iwato K, Dohy H, Oda K, Harada Y, Kita K, and Kamada N: A specific chromosome abnormality of t(4;12)(q11-12;стр.13) in CD7+ acute leukaemia. Brit.J.Haematol., 90(4) : 850-854, 1995.
17. Harada H, Harada Y, Eguchi M, Dohy H, and Kamada N: Characterization of acute leukaemia with 1(4;12). Leukaemia and Lymphoma, 25(1): 47-53, 1997.
18. Ri K, Oguma N, Kamada N, Takimoto Y, Kuramoto J, Doi H, and Okita H: Ring chromosome observed in acute leukaemia cases, J. Hiroshima Medical Assoc, 44(1): 76-78, 1991
19. Breton-Gorius: Immunological and cytochemical characterization of megakaryocytic lineage leukaemia, In: Megakaryocyte Development and Function(ed.by Levine et al.), Alan R Liss Inc N.Y.рстр.301-307,1986
20. Eguchi-ishimae M, Eguchi M, Tanaka K, Hamamoto K, Ohki M, Ueda K, and Kamada N.: Fluorescence in situ hybridization analysis of 12;21 translocation in Japanese childhood acute lymphoblastic leukaemia. Jpn.J.Cancer Res., 89(7), 783-788, 1998.
21. Nakamura S: Molecular pathology on malignant lymphoma. 14th Hakata Symposium “Hematology toward new century” minutes, 55-61, 2002
22. Fujita M, Uno H, Hino T, Nakagawa H, Nagaoka K, and Sasaki N: Splenic lyphoma with villous lymphocytes associated with chromosome aberrations, Clinical Hematology 40:330-335, 1999
23. Tashiro S, Takechi M, Asou H, Takauchi K, Kyo T, Dohy H,Kikuchi M, Kamada N. and Tsujimoto Y: Cytogenetic 2;18 and 18;22 translocations in chronic lymphocytic leukaemia with juxtaposition of bcl-2 and immunogiobulin light chain genes. Oncogene, 7(4): 573-577, 1992.
24. Kamada N, Sakurai M, Miyamoto K, Sanada I, Sadamori N, Fukuhara S, Abe S, Shiraishi Y,

Abe T, Kaneko Y, and Shimoyama M: Chromosome abnormalities in adult T-cell leukaemia/lymphoma: A karyotype review commitee report. Cancer Res., 52(6); 1481-1493, 1992.

25. US-Japan Reassessment of atomic bomb radiation dosimetry in Hiroshima and Nagasaki. ad. by Roesch WC. Vol.1, RERF, Hiroshima, 1987.
26. Shigematsu I, Ito C, and Kamada N: General introduction: Atomic bomb radiation effects on human body, edited by Hiroshima International Council for Health Care of the Radiation-exposed, atomic bomb radiation effects on human body, 1992, pp.3-19, Bunkodo, Tokyo, 1992
27. Shimizu Y, Kato H, and Schull WJ.: Life span study report 11. Part 2:cancer mortality in the years 1950-1985 dosed on the recently revised dose (DS86). Tech.Rep.RERF TR 5-88,1988
28. Shintani T, Hayakawa N, Hoshi M, Sumida M, Hurisu K, Oki S, Kodama Y, Kajikawa H, Inai K, and Kamada N: High incidence of meningioma among Hiroshima atomic bomb survivors. J.RadiaLRes., 40, 49-57, 1999
29. Kamada N: Biological dosimetry of atomic bomb survivors exposed within 500 maters from the hypocenter and the health consequences. J.Radiat.Res. 40 suppl 155-164, 1999
30. Kamada N and Tanaka K: Cytogenetic studies of hematological disorders in atomic bomb survivors. In: Radiation-Induced Chromosome Damage in Man (ed.by Ishihara,T. and Sasaki, M.S.), Alan R. Liss, New Vork, 1983, pp. 455-474
31. Pant GS and Kamada N: Chromosome aberrations in normal leukocytes induced by the plasma of exposed individuals., Hiroshima J.Med.Sci., 26, 149-154, 1977.
32. Kamada N, Tanaka K, Takechi M, Sakatani K, Kontani N, and Hasegawa A: Chromosome aberrations and transforming genes in leukemic and non-leukemic patients with a history of atomic bomb exposure. J.Radiat.Res., 29(1): 57, 1988.
33. Kamada N, Munaka M, Kuramoto J, Yokomichi K, Hattori T, Maeda S, Mori M, Akabonai Y, and Yachi A: Comprehensive medical research concerning short distance atomic bomb survivors, No. 16, anti-BAST antibody titer frequently observed, Nagasaki Medical Journal, 63 (special issue): 617-619, 1989
34. Kamada N, Hayakawa N, Kuramoto J, Yokomichi K, Maeda S, Shibata H, Mori M, Akabonai Y, Yachi A, and Ito C.: Comprehensive medical research concerning short distance atomic bomb survivors, No. 18, relation between anti-BAST antibody positive rate and exposure distance, J. Hiroshima Medical ASSOC, 43(3): 394-395, 1990

35. Ichimaru M, Ishimaru T, and Belsky JL: Incidence of leukaemia in atomic bomb survivors belonging to a fixed cohort in Hiroshima and Nagasaki,1950-71. Radiation dose, years after exposure, age at exposure and type of leukaemia. J.Radiat.Res.19:262,1978
36. Kamada N. and Uchino H.: Haematological abnormalities in six cases with the preleukemic stage for 5-13 years.Acta Haematol. Jpn. 37: 32-48, 1974.
37. Kamada N and Uchino H.: Preleukemic states in Atomic Bomb Survivors in Japan. Blood Cells, 2: 57-65, 1976.
38. Tanaka K, Kontani N, Kamada N, Kuramoto J, Kyo T, and Doi H: Type of leukaemia occurred in mother exposed at 920 m point and her child and their chromosome observations, J. Hiroshima Medical Assoc, 41(3): 486-488, 1988
39. Kamada N.: Cytogenetic and molecular changes in leukaemia found among atomic bomb survivors. J.Radiat.Res., 32(Suppl.): 172-179, 1991.
40. Nakanishi M, Tanaka K, Shintani T, Takahashi T, and Kamada N.: Chromosomal instability in acute myelocytic leukaemia and myelodysplastic syndrome patients among atomic bomb survivors. J.Radiat.Res., 40, 159-167, 1999.
41. Nakanisi M, Tanaka K, and Kamada N: Microsatellife instability in acute myelocytic leukaemia developed from A-bomb survivors.Int.J.Rad.Biol.77:607-694, 2001
42. Kamada N and Uchino H: Chronologic sequence in appearance of clinical and laboratory findings characteristic of chronic myelocytic leukaemia. Blood, 51,843-850, 1978.
43. Tanaka K, Takechi M, Hong JH, Shigeta O, Oguma N, Kamada N, Takimoto Y, Kuramoto A., Dohy, H., and Kyo T: 9;22 Iranslocation and bcr rearrangements in chronic myelocytic patients among atomic bomb survivors. J.Radiat.Res., 30(4): 352-358, 1989.
44. Tanaka K, Takechi M, and Kamada, N: Mutation of RAS oncogene in atomic bomb radiation-exposed leukaemia. J.Radiat.Res., 32(4): 378-388, 1991.
45. Henshaw PS and Hawkins JW: Incidence of leukaemia in physician. J. Natl Cancer Inst. 4:338-346, 1944
46. Ulrich H: The incidence of leukaemia in radiologists. N. Engl J. Med. 234: 45-46, 1946.
47. Court Brown WM and Abbott JD: The incidence of leukaemia in ankylosing spondylitis treated with X rays. A preliminary report. Lancet. A : 1283-1285, 1955.
48. Pifer JW. et al: Neoplasms in children treated with X-rays for thymic enlargement. Neoplasms and mortality. J. Natl Cancer Inst. 31a 333-1356, 1963.
49. Stewart, A. et al: A survey of childhood malignancies. Br Med. J.1:1495-1508,1958.

50. United Nation, Sources and Effects of Ionizing Radiation? UNSCEAR 2000.
51. IAEA: One decade after Chernobyl! Summing up the consequences of the accident. Proceedings of an International Conference Vienna, e-12 April 1996
52. Shataginov SA: Health status of population exposed in the URALS. In International Symposium in Commemoration of the 50th Year of the Atomic Bombing, стр.110-114,Hiroshima, 1995.
53. WHO:Health Consequences of the Chernobyl Accident, Results of the IPHECA pilot projects and related national programmes, Summary report,1995.
54. Gardner MJ, Snee MP, HaII AJ, Powell CA, and Downes Sand Terrell JD: Results of case-control study. of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. Br.Med.J 300: 423-429,1990
55. Tanaka K, Hashimoto T, Oguma N, Dohy H, and Kamada N.: Influence of M-BCR breakpoint sites on the duration of chronic phase in 100 patients with chronic myelocytic leukaemia. Cancer Genet. Cytogenet. 70(1): 39-47, 1993.
56. Kamada N, Uchino H: Chronic myeloid leukaemia “Hematology” (edited by Hibino S.), pp.914-950, Maruzen, Tokyo, 1985
57. Hashimoto T, Ohtaki M, Kamada N, Yamamoto H, Munaka M: Application of log-linear model in inference on karyotypic evolution in chronic myelocytic leukaemia. Environmental Health Perspectives, 87(2): 135-141, 1990.
58. Ueoka H, Kamada N, Yamamoto O, Ohtaki M, Takimoto Y, Munaka M: Quantitative analysis on leukaemia clinical data, No. 5, Specificity of disease feature in 8;21 translocation leukaemia, J. Hiroshima Medical ASSOC., 37:1543-1549, 1984
59. Tomonaga M, Kuriyama K, Ichimaru M, Matsuo T, Finch SO, Imanaka F, Kuramoto J, Kamada N: FAB reclassification of atomic bomb survivor leukaemia, No. 4, summarized by Nagasaki and Hiroshima group, J. Hiroshima Medical ASSOC., 41 (3): 498-503, 1988
60. Matsuo T, Tomonaga M, Bennett JM, Kuriyama K, Imanaka F, Kuramoto A, Kamada N, Ishimaru M, Finch SO, Pisciotta AV, Ishimaru T:Reclassification of leukaemia among A-bomb survivors in Nagasaki using French-American-British(FAB) classification for acute leukaemia. Jpn.J. CIin.Oncol., 18(2): 91-96, 1988.

Указатель

Послесловие

Я представил в этой книге минимальную информацию по морфологическим особенностям, хромосомам и генным аномалиям при лейкемиях, с какими может столкнуться гематолог в повседневной медицинской работе, и для этого использовал рисунки, таблицы и схемы числом 373. В частности, в том, что касается радиационной лейкемии, поражения острой фазы и поздние эффекты облучения у переживших атомную бомбардировку были описаны с фундаментальной и общей точек зрения. С другой стороны, были приняты меры к тому, чтобы избегать подробных описаний тех результатов, которые были получены специальными способами, не вполне применимыми в других странах. Поэтому я считаю, что эта книга отвечает требованиям к "базовым принципам" и "оригинальному формату", о которых шла речь Предисловии. Кроме того, как отмечено в целях этой работы, оним включают в себя намерение подготовить "книгу по диагностике лейкемий, которая будет полезна врачам, работающим на территориях бывшего Советского Союза, в том числе, в зонах радиоактивного заражения, таких как Чернобыль и Семипалатинск". Я надеюсь, что эта книга будет переведена на русский язык и размещена в Интернете. И я надеюсь на дальнейшие успехи Ассоциации медицинской помощи жертвам атомной бомбардировки в Нагасаки (NASHIM).

Фотографии и рисунки, использованные в этой книге, являются результатом изучения 3339 больных лейкемией и 10000 случаев миелодиспластических синдромов, злокачественной лимфомы и миелопролиферативных синдромов, когда хромосомы анализировались в Исследовательском институте радиационной биологии и медицины при Университете Хиросимы, в котором я проработал 38 лет. К моей величайшей радости результаты моих многолетних исследований стали доступными для профессиональных медиков повсеместно в мире. Я выражаю свою глубокую благодарность сотрудникам института и моим бывшим коллегам по исследованиям. С целью запечатлеть их результаты были приняты меры к возможно более полному цитированию их работ. Некоторые слайды и фотографии были заимствованы у отдельных экспертов, поскольку у меня не было нужных собственных материалов. В таких случаях источники указаны в тексте. Я высоко ценю сотрудничество этих врачей и специалистов.

Я надеюсь, что эта книга будет весьма полезной в разных станах мира для врачей и лаборантов, занимающихся диагностикой лейкемий.

Нанао Камада, февраль 2004 г.