**Сивак Любов Андріївна. Прогностичне значення клініко-гематологічних та імунологічних показників при неходжкінських злоякісних лімфомах із зрілих (периферичних) В-клітин : Дис... д-ра наук: 14.01.07 – 2009**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Сивак Л.А. Прогностичне значення клініко-гематологічних та імунологічних показників при неходжкінських злоякісних лімфомах із зрілих (периферичних) В-клітин.** – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ - 2009.  Визначено фактори пухлинної прогресії НХЛ із периферичних (зрілих) В-клітин. Сформовано комплекс діагностичних, клініко-гематологічних, імунологічних, цитоморфологічних прогностичних критеріїв з урахуванням фенотипових особливостей пухлинних клітин, що доповнюють Міжнародний прогностичний індекс і сприятимуть підвищенню ефективності лікування та виживаності хворих на неходжкінські злоякісні лімфоми.  Встановлено, що істотний вплив на загальну виживаність хворих на В-НХЛ має комплекс клініко-гематологічних характеристик (вік хворих, стадія захворювання, наявність анемії) та особливості імунофенотипу злоякісно трансформованих клітин (збільшення вмісту CD38+ - клітин в кістковому мозку).  Доведено, що низький відсоток HLA-DR+ позитивних клітин у хворих на В-НХЛ є несприятливим фактором прогнозу, вміст HLA-DR+клітин в КМ хворих < 20% перевищує ризик летальних наслідків майже в 2 рази.  Обгрунтовано, що кількість CD5+ - клітин в КМ < 20% у хворих на неходжкінські злоякісні лімфоми збільшує імовірність летального наслідку в 1,8 раза.  Визначено, що до факторів несприятливого прогнозу перебігу захворювання належить також і низький рівень апоптозу пухлинних лімфоїдних клітин (до 4%) периферичної крові, носійство вірусів Епштейна-Барр та гепатиту С.  Доведено, що загальна ефективність лікування хворих на неходжкінські злоякісні лімфоми була вищою у хворих з низьким ступенем злоякісності порівняно з хворими на НХЛ високого ступеня.  Виявлено, що досягнення повної ремісії у хворих на В-НХЛ зменшує імовірність летального наслідку в 2,5 раза.  Розроблено та науково обгрунтовано алгоритм прогнозування розвитку повної ремісії у хворих на В-НХЛ.  Визначені чотири 4 найінформативніші фактори прогнозу перебігу неходжкінських злоякісних лімфом та сформовано три групи хворих з різним ступенем ризику, що необхідно враховувати при плануванні тактики лікування. | |
| |  | | --- | | У дисертаційній роботі визначено фактори пухлинної прогресії неходжкінських злоякісних лімфом із периферичних (зрілих) В-клітин та сформовано комплекс діагностичних, клініко-гематологічних, імунологічних, цитоморфологічних прогностичних критеріїв з урахуванням фенотипових особливостей пухлинних клітин, що доповнюють Міжнародний прогностичний індекс і сприятимуть підвищенню ефективності лікування та виживаності хворих на НХЛ.   1. Встановлено, що до прогностично несприятливих факторів перебігу захворювання та виживаності хворих на В-НХЛ, крім клініко-гематологічних (вік хворих > 60 років - Ме загальної тривалості життя 40,5±10,25 міс проти 56,43±17,43 міс у хворих менше 60 років, p>0,05); III–IV стадія захворювання - (загальна ефективність лікування 58,54% проти 80% при I-II стадії; 2=15,41, p<0,05); анемія (Ме загальної тривалості життя 39,90±8,26 міс проти 85,17±24,84 міс у хворих без анемії, p<0,05)), належить і збільшення понад 20% вмісту CD38+ - клітин в кістковому мозку (Ме загальної тривалості життя хворих становила 5,33±0,84 міс проти 48,97±4,59 міс у хворих з низьким вмістом клітин, що експресували даний антиген, p<0,01). Відмічено, що кількість CD38+ - клітин в КМ > 20% збільшує імовірність летального наслідку в 1,5 раза (2 =4,14, p<0,05, HR – 1,5). 2. Виявлено зв’язок між кількістю лімфоїдних В-клітин, що експресують HLA-DR – антиген в КМ, та загальною ефективністю лікування: низький відсоток HLA-DR+ позитивних клітин спостерігається у хворих на В-НХЛ є несприятливим фактором прогнозу (r=0,43, p<0,05). Вміст HLA-DR+клітин в КМ < 20% збільшує ризик летального наслідку майже в 2 рази (2 =9,3, p<0,01, HR – 1,85). 3. Визначено, що кількість CD5+ - клітин в КМ < 20% у хворих на неходжкінські злоякісні лімфоми збільшує імовірність летального наслідку в 1,8 раза (2 =6,8, p<0,01, HR – 1,7). 4. До факторів несприятливого прогнозу перебігу захворювання належить низький рівень апоптозу пухлинних лімфоїдних клітин периферичної крові (до 7%) (Ме загальної тривалості життя 30,40±9,92 міс проти 56,83±16,19 міс у хворих з рівнем апоптозу понад 7%, p>0,05). Існує пряма залежність між рівнем апоптозу та клінічною стадією захворювання (r=0,49, p<0,001). 5. Несприятливими факторами прогнозу при В-НХЛ є носійство вірусів Епштейна-Барр та гепатиту С, що спричинює розвиток рецидивуючих інфекційних ускладнень (63,6 та 57,1% проти 40% у хворих на НХЛ без носійства вірусів), знижує загальну ефективність лікування (42,86; 43,74 та 63,29%, відповідно) та призводить до прогресування захворювання. 6. Встановлено, що загальна ефективність лікування хворих на неходжкінські злоякісні лімфоми становила 63,4%, прицьому була кращою у пацієнтів з В-НХЛ низького ступеня злоякісності (65,25%) порівняно з хворими на В-НХЛ високого ступеня злоякісності (47,1%; 2=5,7, p<0,05). Медіана загальної тривалості життя всіх хворих становила 49,0 міс і відрізнялась у хворих на НХЛ НСЗ та НХЛ ВСЗ (56,43 міс проти 22,5 міс, p<0,05). 7. Досягнення повної ремісії у хворих на В-НХЛ знижує імовірність летальних наслідків в 2,5 раза (2 =11,34, p<0,001, HR – 2,5). На підставі комплексу прогностичних критеріїв (рівень спонтанного та індукованого дексаметазоном апоптозу лімфоїдних клітин, загального ІФН, ФНП в сироватці крові та фагоцитарного індексу) розроблено алгоритм прогнозування розвитку повної ремісії у хворих на В-НХЛ. 8. Визначені чотири незалежних фактори прогнозу перебігу неходжкінських злоякісних лімфом та сформовано три групи ризику хворих на неходжкінські злоякісні лімфоми з різним ступенем прогресування захворювання (низького – без прогностичних параметрів, проміжного – 1–2 та високого – 3–4 параметри), що необхідно враховувати при плануванні тактики лікування. 9. Застосовування препаратів інтерферону-альфа та моноклональних антитіл (ритуксимаб) у пацієнтів на неходжкінські злоякісні лімфоми з високим ризиком прогресування захворювання дозволяє поліпшити загальну ефективність лікування і достовірно подовжує тривалість та якість життя хворих. | |