

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ**

МАРТИНЧИК АРІНА ВАЛЕРІЇВНА

УДК 616–006.44–085.277.3

**ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ
ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК
ПРИ НЕХОДЖКІНСЬКИХ ДИФУЗНИХ В-ВЕЛИКОКЛІТИННИХ
ЛІМФОМАХ**

14.01.07 – онкологія

**АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Крячок Ірина Анатоліївна,
Національний інститут раку,
завідувач науково-дослідного відділення хіміотерапії
гемобластозів та ад'ювантних методів лікування

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Абраменко Ірина Вікторівна,
Інститут клінічної радіології Державної установи
«Національний науковий центр радіаційної медицини
НАМН України»,
головний науковий співробітник лабораторії
молекулярної біології відділу клінічної імунології

доктор медичних наук, професор
Ковальов Олексій Олексійович,
Державний заклад «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України»,
завідувач кафедри онкології

Захист відбудеться «6» червня 2018 року о 13 годині
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01
в Національному інституті раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці
Національного інституту раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

Автореферат розісланий «4» травня 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

С. О. Родзаєвський

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В останнє десятиріччя показники захворюваності на неходжкінські лімфоми в світі зросли на 13 % і 11 % серед чоловіків і жінок відповідно (American Cancer Society Cancer Facts and Figures, Cancer Research UK, 2006, 2017). Аналогічні тенденції підвищення захворюваності і в Україні (показник на 100 тис. населення за п'ять років збільшився з 5,0 до 6,2 серед чоловіків та з 4,1 до 5,4 серед жінок) (Федоренко З. П. та співавт., 2010, 2016). Неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми (ДВВКЛ) належать до найпоширенішого виду неходжкінських лімфом, їх частота складає 30–35 % усіх неходжкінських лімфом та понад 80 % усіх агресивних лімфом (Armitage J. et al., 1998).

Незважаючи на успіхи терапії ДВВКЛ при застосуванні антрациклінвмісних режимів поліхіміотерапії (ПХТ) та додаванні ритуксимабу, у 10–15 % хворих відмічається первинна рефрактерність (відсутність відповіді чи рецидив протягом трьох місяців після завершення терапії), а у 20–25 % рецидив виникає після отримання відповіді на ініціальну терапію (Sehn L. et al., 2015). Постійно зростає доказова база того, що даний тип лімфоми не однорідний, а представлений гетерогенною групою захворювань, які, незважаючи на спільну морфологічну подібність, відрізняються за клінічними проявами, імунологічними і генетичними характеристиками та результатами терапії.

Водночас, поглиблене вивчення біологічної гетерогенності ДВВКЛ, паралельно з дослідженням молекулярно-генетичних і імуногістохімічних (ІГХ) прогностичних маркерів, спонукає до необхідності виокремлення групи пацієнтів з персоналізованими підходами до лікування лімфом.

ІГХ та молекулярно-генетичні маркери пояснюють неоднорідність патогенетичних механізмів розвитку ДВВКЛ. Так, згідно з результатами досліджень, наявність генетичних аберацій С-МҮС асоціювалася з нижчим показником виживаності пацієнтів з ДВВКЛ (Zhou K. et al., 2014), а за даними досліджень (Ennishi D. et al., 2017) зв'язок між даними абераціями та поганим прогнозом відсутній. Тобто, прогностична роль даного молекулярно-генетичного маркера є суперечливою і недостатньо вивченою.

Прогностичний вплив перебудови гена ВСL6 на клінічний перебіг та результати терапії залишається нез'ясованим. За даними (Horn H. et al., 2013) реаранжування ВСL6 асоціювалося з несприятливим прогнозом. За результатами більшості наступних досліджень не було виявлено будь-якого впливу перебудови ВСL6 на перебіг захворювання у пацієнтів з ДВВКЛ (Schmidt-Hansena M. et al., 2017; Shustik J. et al., 2010).

Кореляція молекулярно-генетичних маркерів з ІГХ маркерами та прогностичне значення вивчені недостатньо. Проведено низку досліджень з вивчення ІГХ маркерів: MUM1/IRF4, CD10, Vcl-6, Vcl-2, CD30 та С-МҮС, що відіграють важливу роль у патогенезі ДВВКЛ, однак їх значення щодо прогнозу захворювання також залишається предметом дискусій.

Позитивна експресія протеїну MUM1, за даними декількох досліджень, асоціюється з гіршою виживаністю (Lu T.X. et al., 2016; Sofo-Hafizovic A. et al., 2016). Водночас, результати досліджень Hassan U. et al., 2012; Gomes M. et al., 2014 свідчать про сприятливий перебіг захворювання при високій експресії даного маркера.

Дані Hassan U. et al., 2014; Peng F. et al., 2017; Sjö L.D. et al., 2007 свідчать про сприятливий прогноз за умови позитивної експресії CD10, однак згідно з результатами досліджень Lu T.X. et al., 2015; Bodoor K. et al., 2012; Amen F. et al., 2007 різниці у виживаності при CD10-позитивних та CD10-негативних випадках ДВВКЛ не виявлено.

Результати досліджень Wei H.P. et al., 2015; Tsuyama N. et al., 2017; Veelken H. et al., 2007 продемонстрували негативний вплив експресії Bcl-2 на виживаність пацієнтів з неходжкінськими лімфомами, а втім Iqbal J. et al., 2011 доводять відсутність прогностичної цінності даного маркера.

За даними Horn F. et al., 2013, низький рівень експресії Bcl-6 асоціюється з гіршою виживаністю. Водночас, за даними Rojas-Bilbao E. et al., 2016 – з кращою виживаністю, а за даними Colomo L. et al., 2003; Linderoth J. et al., 2003, прогностичний вплив даного маркера відсутній. За даними Hu S. et al., 2013, підвищена експресія CD30 асоціюється з кращим прогнозом перебігу захворювання, однак триває вивчення значення експресії даного маркера. На основі визначення профілю експресії генів було виділено два молекулярних підтипи ДВКЛ з різними ознаками експресії генів, що вказували на різні етапи диференціювання пухлинних клітин. Експресія генів одного підтипу була характерна для клітин гермінального центру (ДВВКЛ з клітин гермінального центру – GCB), а експресія генів другого підтипу в нормі може бути спричинена активацією В-лімфоцитів периферичної крові *in vitro* (ДВВКЛ з активованих В-клітин – non-GCB). 5-річна загальна виживаність для першої групи пацієнтів склала 76 % і тільки 16 % – для другого підтипу (Alizadeh A. et al., 2000). Через високу вартість обладнання, необхідність проводити дослідження на свіжозамороженому матеріалі та складність методики визначення профілю експресії генів, застосування даного методу в рутинній клінічній практиці для визначення прогнозу захворювання обмежене. Тому триває пошук імуногістохімічних алгоритмів для розподілу ДВВКЛ на молекулярні підтипи (Lu T.X. et al., 2016; Muris J. et al., 2006; Hans C. et al., 2004; Colomo L. et al., 2003).

Таким чином, вирішення питання щодо пошуку нових маркерів прогнозу і визначення ролі вже існуючих є надзвичайно актуальним в онкології. Відомі прогностичні фактори не враховують генетичних та біологічних особливостей пухлини.

Незважаючи на виявлення плеяди нових біомаркерів, дослідження яких значно покращило розуміння природи ДВВКЛ, залишається протиріччя у поглядах на результати проведених досліджень. На сьогодні не розроблено єдиних підходів щодо визначення прогнозу захворювання, не визначено оптимального ІГХ алгоритму для розподілу ДВВКЛ на молекулярні підтипи.

Підсумовуючи зазначене, поглиблене вивчення маркерів прогнозу перебігу захворювання є актуальним напрямом, який дозволить виділити прогностичні групи, на підставі яких буде можливим застосування індивідуального підходу до лікування з метою досягнення максимальної ефективності терапії.

Зв'язок дисертації з науковими програмами, темами, планами.

Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідних робіт Національного інституту раку на тему «Удосконалити лікування хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми з урахуванням імуногістохімічних та молекулярно-генетичних факторів» (шифр теми ВН.14.01.07.157–15; номер державної реєстрації 0115U000813; 2015–2017 рр.).

Мета дослідження: визначити роль імуногістохімічних та молекулярно-генетичних маркерів у прогнозуванні перебігу неходжкінських дифузних В-великоклітинних лімфом для виділення груп ризику з урахуванням біологічних характеристик пухлини.

Завдання дослідження:

1. Дослідити імуногістохімічний профіль пухлинної тканини при неходжкінських дифузних В-великоклітинних лімфомах.
2. Дослідити молекулярно-генетичні особливості пухлини при неходжкінських дифузних В-великоклітинних лімфомах.
3. Оцінити прогностичне значення імуногістохімічних та молекулярно-генетичних маркерів прогнозу перебігу захворювання та зіставити отримані дані з клініко-лабораторними характеристиками хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми.
4. Створити комплекс прогностичних факторів перебігу захворювання з урахуванням клінічних та біологічних характеристик пухлини з метою виділення хворих різних прогностичних груп ризику.
5. Визначити найбільш оптимальний імуногістохімічний алгоритм для визначення молекулярного підтипу ДВВКЛ.
6. Розробити прогностичну модель визначення групи ризику хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми з урахуванням біологічних характеристик пухлини.

Об'єкт дослідження: дифузні В-великоклітинні лімфоми, периферична кров, кістковий мозок, біоптат лімфовузлів.

Предмет дослідження: експресія імуногістохімічних маркерів (CD10, Vcl-6, Vcl-2, CD30, MUM1 та С-Мус), транслокації генів BCL6, BCL2 та С-МҮС, безпідійна та загальна виживаність.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, морфологічні, молекулярно-генетичні, імуногістохімічні, радіологічні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна. Вперше визначено імуногістохімічні та молекулярно-генетичні особливості дифузної В-великоклітинної лімфоми у зіставленні з клініко-лабораторними характеристиками захворювання та проведено їх комплексний аналіз залежно від експресії імуногістохімічних маркерів та наявності транслокацій.

Вперше було визначено прогностичну роль імуногістохімічних маркерів CD10, Vcl-6, Vcl-2, CD30, MUM1, C-MYC і молекулярно-генетичних маркерів (транслокацій генів BCL6, BCL2, C-MYC) у зіставленні з стандартними факторами ризику, що дозволило доповнити існуючий Міжнародний прогностичний індекс додатковими факторами, які відображають біологічні характеристики пухлини.

Практичне значення. Вперше проведено порівняльний аналіз прогностичної значущості існуючих імуногістохімічних алгоритмів та визначено найбільш оптимальний імуногістохімічний алгоритм розподілу ДВБКЛ на молекулярні підтипи.

Вперше розроблено прогностичну модель для визначення групи ризику, що враховує як клінічні особливості захворювання (стандартні фактори за Міжнародним прогностичним індексом (МПІ), так і біологічні характеристики пухлини (імуногістохімічна експресія CD10, Vcl-6 та молекулярний підтип за алгоритмом Hans).

Особистий внесок здобувача. Дисертант сформулювала мету, завдання дослідження, здійснила пошук та аналіз літератури. Самостійно проводила залучення пацієнтів у дослідження та подальше спостереження. Для аналізу факторів ризику несприятливого перебігу захворювання у хворих на ДВБКЛ автор самостійно створила комп'ютерну базу даних, яка включає спектр факторів ризику несприятливого перебігу, схеми хіміотерапії (ХТ), безпосередні та віддалені результати лікування. Опанувала методику флюоресцентної *in situ* гібридизації (FISH-дослідження), ІГХ-дослідження та брала участь у проведенні статистичної обробки отриманих даних, проаналізувала безпосередні та віддалені результати лікування, підготувала публікації за матеріалами дисертаційної роботи, сформулювала основні положення, висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були представлені на: з'їзді Європейського товариства медичних онкологів (ESMO) (Копенгаген, 2016); European Hematology Association (EHA) (Мадрид, 2017); XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики і лікування злоякісних пухлин» (для молодих вчених) (Київ, 2016, 2017), VIII та IX Міжнародних семінарах для студентів та молодих вчених, присвячених Міжнародному дню боротьби з раком (Київ, 2017).

Впровадження результатів роботи в практику. Результати впроваджено в практику Запорізького обласного патологоанатомічного бюро, Дніпропетровського обласного патологоанатомічного бюро, Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Черкаського обласного онкологічного диспансеру.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових статей (з них 3 – у міжнародних виданнях); 7 – тези і матеріали конгресів, з'їздів та конференцій; 2 інформаційних листи. Отримано 4 патенти України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертацію викладено українською мовою на 148 сторінках машинопису. Робота складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків; ілюстрована 14 таблицями і 23 рисунками. Список використаної літератури включає 147 джерел, з яких 118 латиницею та 29 кирилицею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. З метою визначення прогностичних факторів у хворих на ДВБКЛ у відділенні онкогематології Національного інституту раку було проведено проспективне когортне дослідження. Набір пацієнтів тривав з січня 2011 року до січня 2017 року.

У дослідження було включено 349 пацієнтів з вперше встановленим діагнозом ДВБКЛ. Хворі з первинною медіастинальною ДВБКЛ склали < 1 % досліджуваної когорти (0,01 %), серед пацієнтів 162 чоловіки (46,4 %) та 187 жінок (53,6 %). Вік хворих – від 17 до 86 років, середній вік – $(54,0 \pm 1,1)$ років (95 % вірогідний інтервал (ВІ) 50–56). Ранні (I–II) стадії захворювання були виявлені у 182 (52,1 %) хворих, пізні стадії (III–IV) – у 167 (47,9 %) (рис. 1).

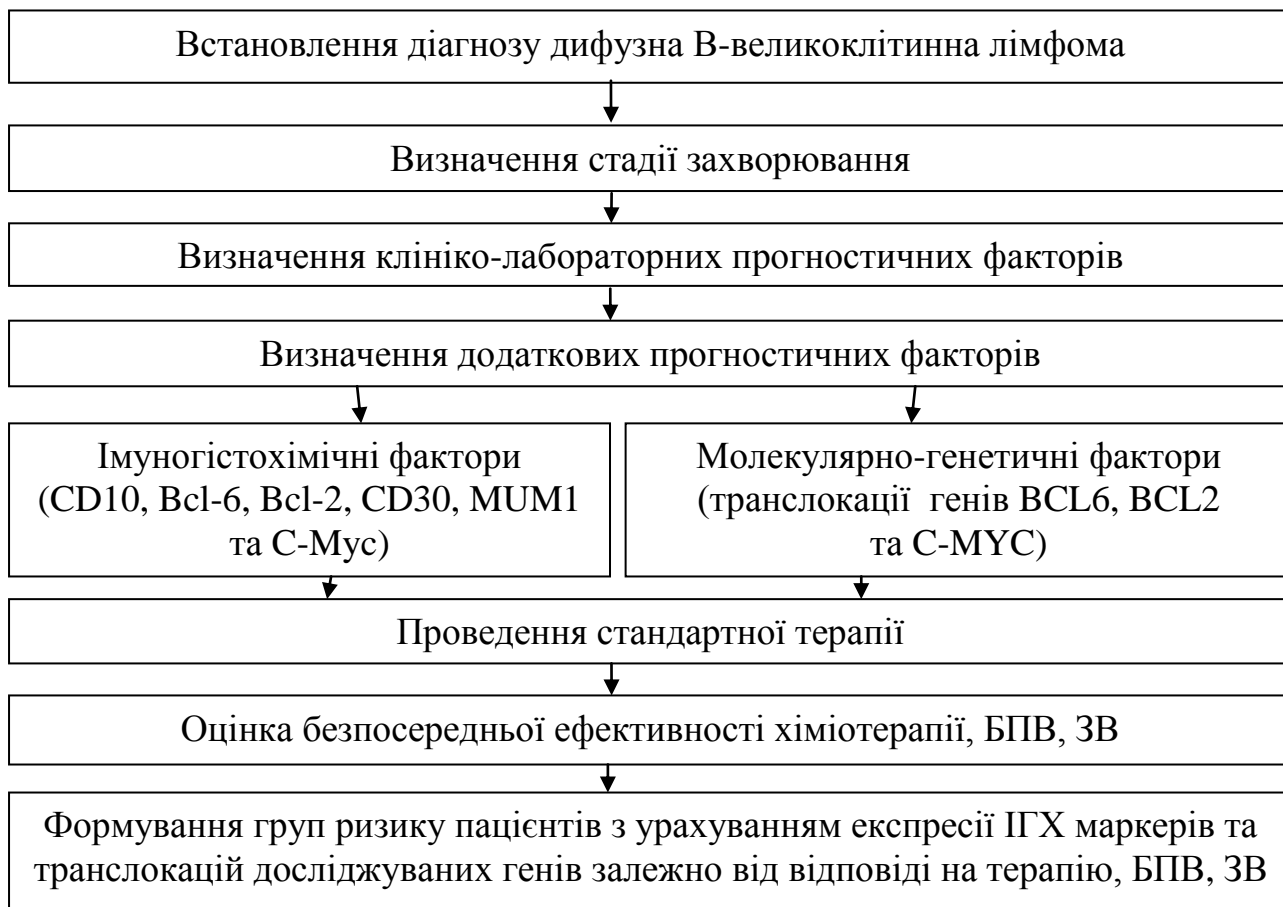


Рис. 1. Алгоритм дослідження

Додатково до стандартного обстеження хворим проведено визначення ІГХ (CD10, Vcl-6, Vcl-2, CD30, MUM1 та C-Мус) та молекулярно-генетичних факторів (транслокації генів BCL2 t(14;18)(q32;q21), BCL6 t(3;14)(q27;q32), C-MYC t(8;14)(q24;q32)). ІГХ дослідження виконували в науково-дослідному відділенні цитопатології та патологічної анатомії, транслокації генів – в науково-дослідній лабораторії експериментальної онкології Національного інституту раку. Пацієнти отримували один із сучасних стандартних хіміотерапевтичних режимів, що використовується для лікування ДВБКЛ (СНОР-21, СНОЕР, R-СНОР, R-DA-ЕРОСН).

Променево терапію (ПТ) призначали відповідно до стандартів та локальних протоколів залежно від стадії захворювання та відповіді на терапію. Оцінку відповіді проводили після 3–4 курсів хіміотерапії (ХТ), після її завершення та через 3 міс. після закінчення лікування за стандартними критеріями оцінки відповіді на лікування за критеріями Cheson, 2007. Ритуксимабвмісні курси ХТ отримували 186 пацієнтів (53,3 %), СНОР-подібні курси – 162 пацієнти (46,4 %). Пацієнти отримали від 1 до 8 курсів ХТ (в середньому – $(6 \pm 0,1)$ курсів, 95 % ВІ 5,0–7,0). ПТ отримували 116 хворих (33,2 %). Період спостереження становив 1–69 міс. (медіана 18,3 міс. 95 % ВІ 15,9–22,3).

Проведено оцінку біологічних особливостей ДВБКЛ (визначення ІГХ експресії C-Мус, Vcl-2, Vcl-6, CD10, CD30, MUM1 та транслокації генів C-MYC, BCL-2, BCL-6 у клітинах пухлини) та оцінено 1-, 2-річну безподійну (БПВ) та загальну виживаність (ЗВ) у групах хворих з позитивною та негативною ІГХ експресією маркерів та наявністю/відсутністю транслокацій.

Остаточний зріз даних для аналізу усіх показників проведено у січні 2017 р. Медіана періоду спостереження в дослідженні становила 18,3 міс. Пацієнти отримали від 1 до 8 курсів ХТ (в середньому – $(6 \pm 0,1)$ курсів, 95 % ВІ 5,0–7,0). ПТ отримали 116 хворих (33,2 %).

Статистичний аналіз проведено в пакетах MedStat (Лях Ю. Є., Гур'янов В. Г., 2004–2011 рр.) та EZR v. 1.35 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan, 2017). При аналізі якісних (дискретних, номінальних) показників порівняння між групами здійснювали за допомогою побудови таблиць спряженості та точним критерієм Фішера або χ^2 Пірсона.

Аналіз виживання в групах хворих проводили за методом Kaplan–Meier з побудовою кривих виживаності. Порівняння кривих виживаності проводили за допомогою логрангового критерію, для оцінки впливу факторів ризику на виживаність розраховували показники відношення ризиків (ВР) та відповідні 95 % ВІ.

Для проведення аналізу ризику виживаності менше 12 міс. після лікування і побудови прогностичної моделі для його визначення використано метод аналізу нейромережових моделей.

Для відбору мінімального набору ознак, пов'язаних з ризиком виживаності менше 12 міс., використано метод генетичного алгоритму відбору змінних.

Для оцінки адекватності моделі прогнозування використано метод побудови та аналізу кривих операційних характеристик моделей (ROC-кривих), оцінку якостей прогнозування проводили за площею під кривою операційних характеристик (AUC) та показниками чутливості, специфічності, прогностичності позитивного результату та прогностичності негативного результату, розраховані відповідні 95 % ВІ показників.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характеристика хворих на ДВБКЛ. У досліджуваній групі хворих чоловіки склали 46,4 %, жінки – 53,6 %; вік хворих – від 17 до 86 років, середній вік – $(54,0 \pm 1,1)$ років; ранні стадії (I–II) мали 182 (52,1 %) хворих, пізні стадії (III–IV) – 167 (47,9 %); В-симптоми зареєстровано у 127 (36,4 %) хворих. Фактори ризику за шкалою МПІ зареєстровано у 283 (81 %) хворих: 0–1 фактор мали 154 (44,1 %) хворих, 2–3 фактори – 153 (43,8 %) хворих; 4–5 факторів – 42 (12,1 %) хворих.

Характеристика груп пацієнтів залежно від експресії ІГХ маркерів. Частота позитивної та негативної експресії маркерів представлена на рисунку 2.

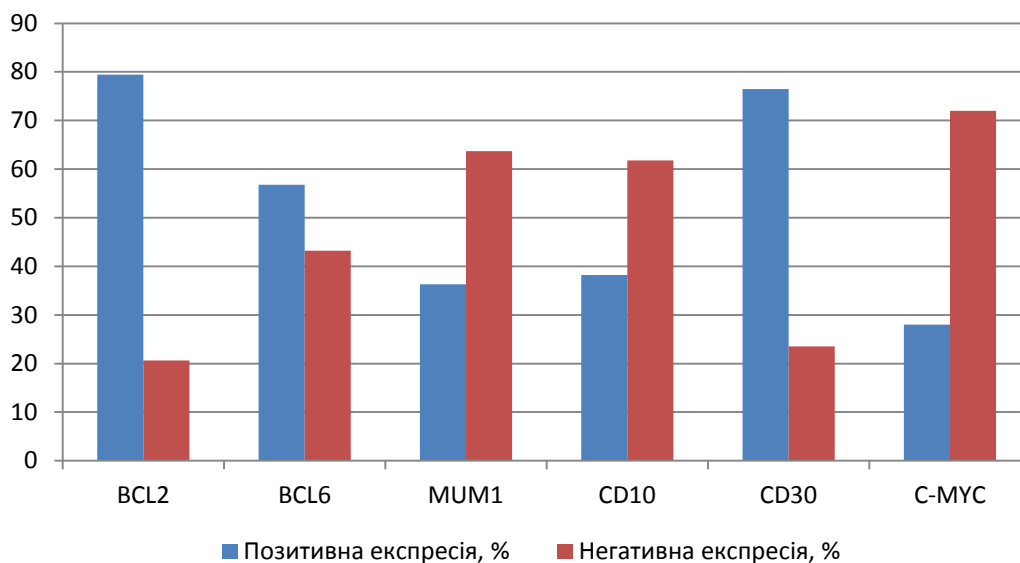


Рис. 2. Частота позитивної та негативної експресії ІГХ маркерів

Проаналізовано фактори ризику за шкалою МПІ в групах з позитивною та негативною ІГХ експресією маркерів (табл. 1). Групи з позитивною та негативною експресією Bcl-2, Bcl-6, CD10, CD30, MUM1 та C-MYC порівняно за такими клінічними характеристиками: вік > 60 років, III–IV стадії захворювання, підвищений рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ), наявність > 2 екстранодальних уражень, стан хворого > 2 за шкалою ECOG. Групи з позитивною та негативною експресією Bcl-6, CD10, CD30, MUM1 та C-MYC не відрізнялись за часткою хворих з групи високого ризику за МПІ. Позитивна експресія Bcl-2 частіше реєструвалась у хворих з групи високого ризику за МПІ ($p=0,04$).

**Фактори ризику за шкалою МПШ
в групах з позитивною та негативною ПГХ експресією маркерів, %**

Показник	Вік >60, років	Стадія III–IV	>2 екстра- нодальних вогнищ	ЛДГ>норми	ECOG>2	МПШ 3–5
Bcl-2+	42	53,5	32	55,3	28	38
Bcl-2-	28,8	35	23	63,6	23	21
<i>p</i>	0,12	0,08	0,27	0,41	0,69	0,04
Bcl-6+	33,3	45,8	31,9	59	25,4	34,2
Bcl-6-	39,5	56	32,9	63,4	31,8	35,1
<i>p</i>	0,43	0,18	0,99	0,68	0,38	0,99
MUM1+	41,5	44,5	24,4	55,8	24,4	32,3
MUM1-	35,1	44,5	31,1	52,2	22,9	28,3
<i>p</i>	0,45	0,7	0,67	0,76	0,95	1,0
CD10+	30,9	38	27,4	51,3	22,6	27,4
CD10-	42,6	51,4	30,4	55	25	33,8
<i>p</i>	0,11	0,053	0,75	0,74	0,82	0,39
CD30+	25,9	44,4	33,3	54,5	22,2	18,5
CD30-	38,6	54,4	26,4	50	27,7	31,8
<i>p</i>	0,32	0,48	0,97	0,89	0,91	0,27
C-MYC +	37,1	57,1	37,1	51,5	40	42,8
C-MYC-	44,4	54,4	38,2	72,7	32,5	50
<i>p</i>	0,59	0,08	0,95	0,053	0,57	0,6

Характеристика груп пацієнтів залежно від молекулярно-генетичних маркерів. Транслокації генів BCL2, BCL6, C-MYC визначено у 22 хворих з досліджуваної когорти пацієнтів. Наявність транслокації BCL2 зареєстровано в 1 хворого, що складає 4,5 %, транслокації BCL6 – у 7 (31,8 %) хворих, наявність транслокації C-MYC зареєстровано у 3 (13 %) хворих.

Проаналізовано клінічні характеристики в групах з наявністю та відсутністю транслокацій BCL6 та C-MYC. Аналіз даних характеристик залежно від транслокації BCL2 не проводили через обмежену кількість пацієнтів з наявністю даної транслокації.

Групи з наявністю та відсутністю транслокацій BCL6 та C-MYC не відрізнялись за такими клінічними характеристиками: вік > 60 років, III–IV стадії захворювання, підвищений рівень ЛДГ, > 2 екстранодальних ураження, стан хворого > 2 за шкалою ECOG, наявність хворих з групи високого ризику за МПШ.

Аналіз безпосередніх результатів терапії залежно від експресії ПГХ маркерів. Позитивна відповідь на терапію була досягнута у 293 хворих (84 %). Рефрактерний перебіг захворювання (стабілізація захворювання або прогресія на терапії) зареєстровано у 56 пацієнтів (16 %).

Аналіз частоти позитивних відповідей та частоти рефрактерного перебігу захворювання залежно від експресії ІГХ маркерів пухлинними клітинами наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Частота позитивних відповідей та рефрактерного перебігу залежно від експресії ІГХ маркерів, %

Експресія ІГХ маркерів	Позитивна відповідь	Рефрактерний перебіг
Vcl-2+	83,4	16,6
Vcl-2-	84,6	15,4
<i>p</i>	1,0	
Vcl-6+	89,1	10,9
Vcl-6-	76,7	23,3
<i>p</i>	0,025	
MUM1+	83,8	16,2
MUM1-	83,7	16,3
<i>p</i>	0,85	
CD10+	86,7	13,3
CD10-	80,8	19,2
<i>p</i>	0,34	
CD30+	77,8	22,2
CD30-	80,4	19,6
<i>p</i>	0,97	
MYC+	85,2	14,8
MYC-	85,7	14,3
<i>p</i>	0,82	

Не виявлено статистично значимих відмінностей у відповіді на терапію між групами з негативною та позитивною експресією Vcl-2, CD10, CD30, MUM1 та C-MYC за показником позитивної відповіді на терапію. Рефрактерний перебіг достовірно частіше реєстрували у хворих з негативною експресією Vcl-6 (23,3 % проти 10,9 %; $p=0,025$), відносний ризик (ВР) прогресії захворювання на терапії чи відсутності відповіді у хворих на ДВБКЛ з негативною експресією Vcl-6 склав 2,15 (95 % ВІ 1,14–4,07); $p=0,05$, тобто, при негативній експресії Vcl-6 ризик рефрактерного перебігу збільшується у 2,15 рази.

Оцінено показники 2-річної БПВ та 2-річної ЗВ у хворих з позитивною та негативною експресією ІГХ маркерів. За результатами дослідження 2-річна БПВ при позитивній експресії CD10 склала 72,5 %, а при негативній експресії CD10 – 51,5 % ($p=0,0136$). 2-річна ЗВ при позитивній експресії Vcl-6 становила 79,6 %, а при негативній експресії даного маркера – 61,1 % ($p=0,02$) (табл. 3).

Таблиця 3

**2-річна безрецидивна та 2-річна загальна виживаність
у хворих з позитивною та негативною експресією ІГХ маркерів, %**

Показник	БПВ, %	95 % ВІ	ЗВ, %	95 % ВІ
Vcl-2+	65,5 ± 7,35	49,1–77,8	73,2 ± 3,8	64,8–79,8
Vcl-2-	61,4 ± 4,1	52,9–68,9	76,3 ± 6,7	59,9–86,6
<i>p</i>	0,608		0,76	
Vcl-6+	52,9 ± 6,36	39,8–64,4	79,6 ± 4,3	69,5–86,6
Vcl-6-	63,2 ± 5,17	52,2–72,4	61,1 ± 6,3	47,6–72,1
<i>p</i>	0,212		0,0273	
MUM1+	63,0 ± 4,86	52,7–71,7	77,0 ± 4,9	65,5–85,1
MUM1-	57,0 ± 7,21	41,8–69,7	66,7 ± 6,8	51,5–78,1
<i>p</i>	0,684		0,128	
CD10+	72,5 ± 5,58	59,8–81,7	77,0 ± 5,8	62,9–86,3
CD10-	51,5 ± 5,38	42,7–63,0	68,3 ± 5	57,1–77,1
<i>p</i>	0,0136		0,186	
CD30+	53,1 ± 11,1	29,9–71,8	65,4 ± 10,9	39,9–82,2
CD30-	54,6 ± 6,6	40,8–66,4	68,6 ± 6,4	54,1–79,3
<i>p</i>	0,977		0,805	
MYC+	47,9 ± 12,85	22,2–69,7	67,5 ± 14,3	32,2–87,3
MYC-	59,4 ± 6,03	46,6–70,0	69,0 ± 6,15	55,2–79,3
<i>p</i>	0,902		0,452	

Різниця у показниках виживаності зберігалася і при більш тривалому періоді спостереження (рис. 3).

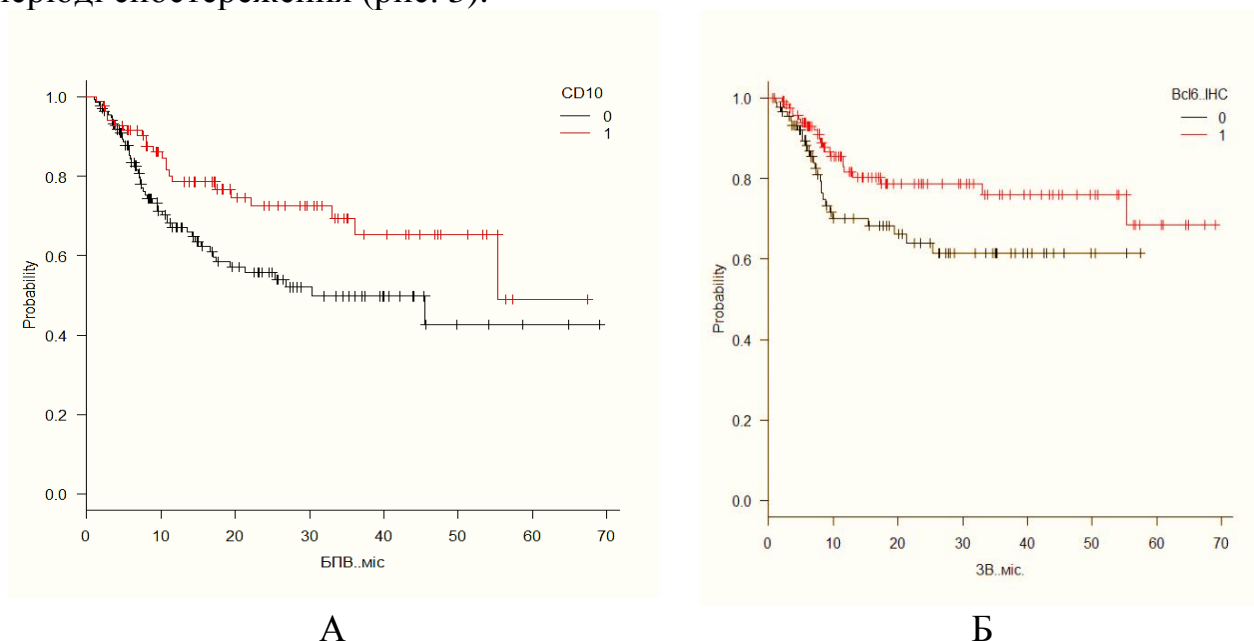


Рис. 3. Виживаність хворих:
А – БПВ залежно від ІГХ експресії CD10;
Б – ЗВ залежно від ІГХ експресії Vcl-6.

Аналіз безпосередніх та віддалених результатів терапії залежно молекулярно-генетичних маркерів. Під час проведення аналізу безпосередньої відповіді на терапію не виявлено різниці у частоті позитивної відповіді та частоті рефрактерного перебігу захворювання залежно від наявності чи відсутності транслокацій С-МҮС, ВСL6, визначених методом FISH.

Під час аналізу віддалених результатів для оцінки прогностичного значення молекулярно-генетичних маркерів оцінювали 1-річну БПВ та ЗВ. Не виявлено різниці в 1-річній БПВ та ЗВ за наявності чи відсутності транслокацій С-МҮС, визначених методом FISH. Зареєстровано достовірно нижчу БПВ та ЗВ виживаність за наявності транслокацій ВСL6 (21,4 % проти 74,7 %; $p=0,001$ та 21,4 % проти 68,9 %; $p=0,003$ відповідно) (рис. 4).

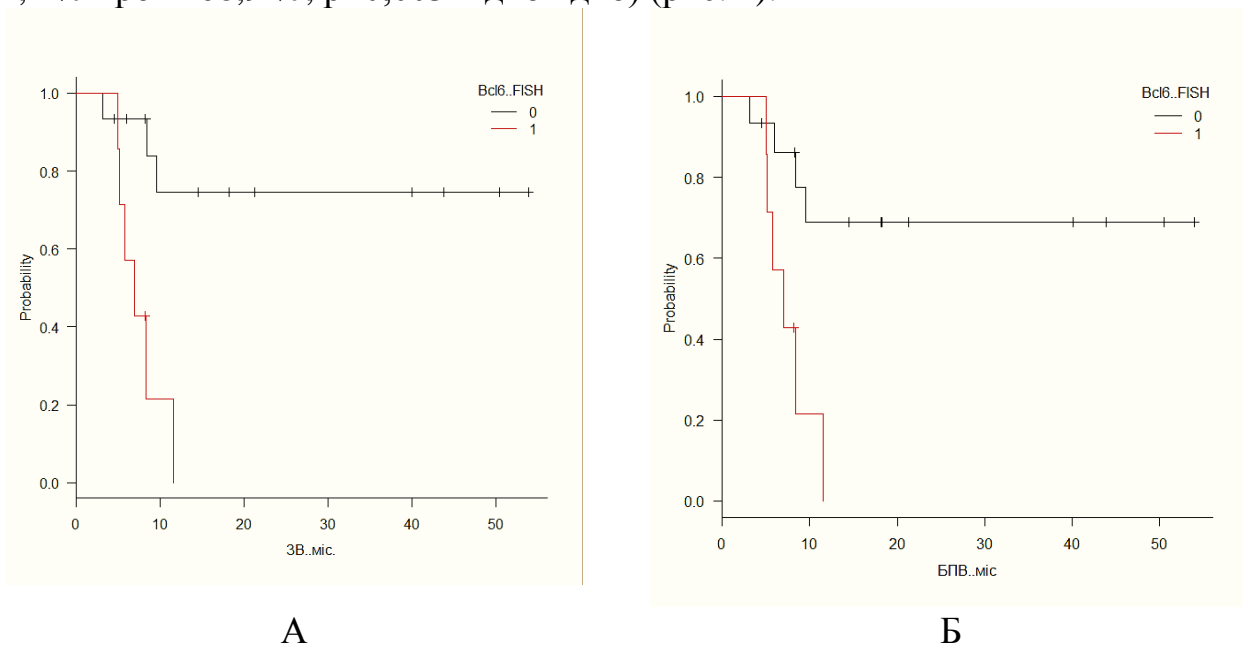


Рис. 4. 1-річна виживаність хворих:

А – БПВ залежно від наявності транслокації ВСL6;

Б – ЗВ залежно від наявності транслокації ВСL6.

Отже, за результатами дослідження встановлено, що наявність транслокації ВСL6 негативно впливає на БПВ та ЗВ.

Враховуючи суперечливі результати впливу позитивної експресії Всl-6 та наявності транслокації даного гена, проаналізовано зв'язок між цими двома ознаками. У групі хворих з наявністю транслокації ВСL6 позитивна експресія протеїну Всl-6 визначалась у 57 % хворих, а в групі з відсутністю транслокації – у 80 % пацієнтів. При порівнянні цих груп за допомогою карра-коефіцієнта для порівняння двох діагностичних методів не було виявлено зв'язку між транслокацією та експресією даного маркера.

Порівняння виживаності хворих на ДВВКЛ з клітин гермінального та негермінального центру. Проаналізовано результати лікування 110 хворих з діагнозом ДВВКЛ у досліджуваній когорті пацієнтів, для яких було можливо оцінити приналежність до підтипу ДВВКЛ за усіма трьома ІГХ алгоритмами (Hans, Colomo, Muris) (табл. 4).

Таблиця 4

Клінічні та ІГХ характеристики та виживаність за молекулярних підтипів ДВБКЛ, визначених за алгоритмами Hans, Colomo, Muris

Показник	Hans		p	Colomo		p	Muris		p
	GCB	non-GCB		GCB	non-GCB		GCB	non-GCB	
Всього, %	55,7	44,7		49	51		77	23	
Жінки, %	49,4	61,1	0,18	58	65	0,72	55,1	85,7	0,06
МПІ 3–4	26,7	32,8	0,49	29	22,6	0,720	24,5	30,8	0,92
III–IV ст., %	38,9	47,9	0,31	34,1	39	0,819	40	71,4	0,08
Ритуксимаб в 1 лінії	53,3	57,5	0,7	51,6	40,6	0,538	49	38,5	0,72
Vcl-2+, %	71,7	86,3	0,06	67,7	84,4	0,212	69,4	100	0,01
Vcl-6+, %	77,6	32,8	<0,001	89,5	51,4	0,015	81,3	35,7	0,01
CD10+, %	93,3	0	<0,001	87,1	48,4	0,003	85,7	0	<0,001
CD30+, %	15,1	28,5	0,33	15,4	20	0,859	15	25	0,93
MUM1+ %	38,2	79,3	0,001	0	93,8	<0,001	55,2	100	0,002
C-MYC	21,2	27,3	0,73						
3-річна БПВ, %	66,6 ± 6,8	39,0 ± 12,4	0,016	79,6 ± 7,7	79,6 ± 5,5	0,339	73,3 ± 7,2	68,8 ± 5,7	0,2

За алгоритмом Hans хворі на ДВБКЛ з клітин гермінального центру (GCB) склали 55,7 %, а з негермінального центру (non-GCB) – 44,7 %; за алгоритмом Colomo – відповідно 49 % і 51 %, а за алгоритмом Muris – 77 % і 23 % відповідно. При порівнянні 3-річної БПВ виявлено вищу виживаність пацієнтів у групі GCB, визначених за алгоритмами Hans (66,6 % проти 39,0 %; $p=0,0014$) (рис. 5).

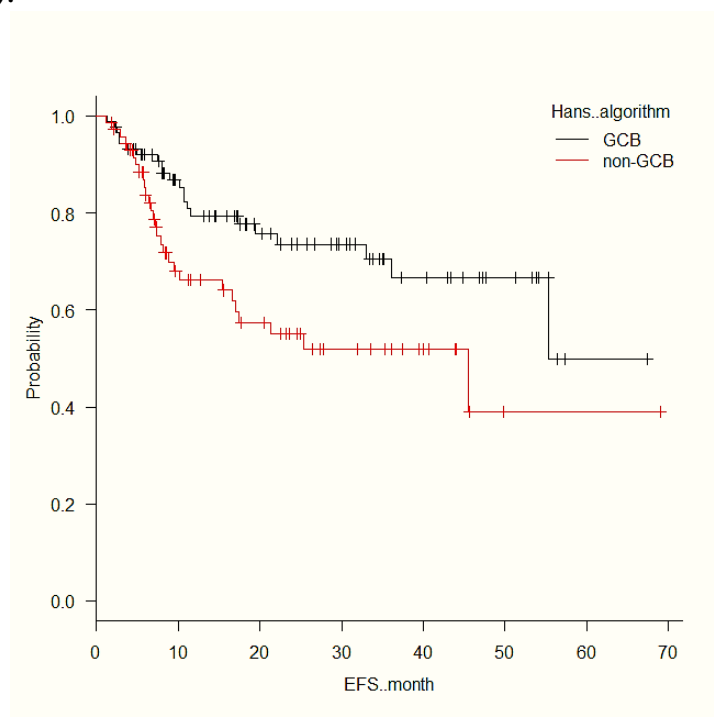


Рис. 5. БПВ пацієнтів групи GCB та non-GCB (алгоритм Hans)

Статистично значимої різниці у показниках БПВ між двома підгрупами ДВВКЛ, визначених за алгоритмами Colomo та Muris, не виявлено.

Багатофакторний аналіз та прогнозування виживаності менше 12 міс. Проаналізовано зв'язок віддалених результатів лікування хворих на ДВВКЛ з факторними ознаками. Вихідною ознакою обрано імовірність виживаності < 12 міс. Побудована 6-факторна нелінійна нейромережева модель, що дозволяє прогнозувати ризик виживаності < 12 міс. До факторних ознак віднесено показники: ІГХ експресія Vcl-6 (X1), CD10 (X2), визначення молекулярного підтипу ДВВКЛ за алгоритмом Hans (X3), стать (X4), III–IV стадії захворювання за Ann-Arbor (X5), наявність >2 екстранодальних уражень (X6).

З аналізу впливу факторних ознак на ризик виживаності менше 12 міс. можна зробити висновок, що найбільше (1 ранг) впливає наявність > 2 екстранодальних уражень, а виключення цього показника з факторів ризику призводить до суттєвого (у 1,28 рази) збільшення похибки прогнозування. Не врахування III–IV стадії збільшує похибку прогнозування в 1,13 рази. Не врахування статі пацієнта, наявності позитивної ІГХ експресії Vcl-6 або CD10 збільшують похибку прогнозування майже однаковою мірою (3, 4 та 5 ранги), а не врахування показника молекулярного підтипу за алгоритмом Hans збільшує похибку прогнозування у 1,04 рази.

При обраному критичному $Y_{crit}=0,527$, при $Y \leq Y_{crit}$ в моделі прогнозується ризик виживаності < 12 міс., у протилежному випадку – прогноз сприятливий. При виборі оптимального порогу чутливість побудованої моделі складає 63,2 % (95 % ВІ 49,3–75,6 %), специфічність 85,2 % (95 % ВІ 79,1–90,1 %), прогностичність позитивного результату – 58,1 % (95 % ВІ 48,0–67,5 %), прогностичність негативного – 87,7 % (95 % ВІ 83,5–91,0 %). Для практичного використання модель MLP_6 реалізована в середовищі табличного процесора Excel (рис. 6).

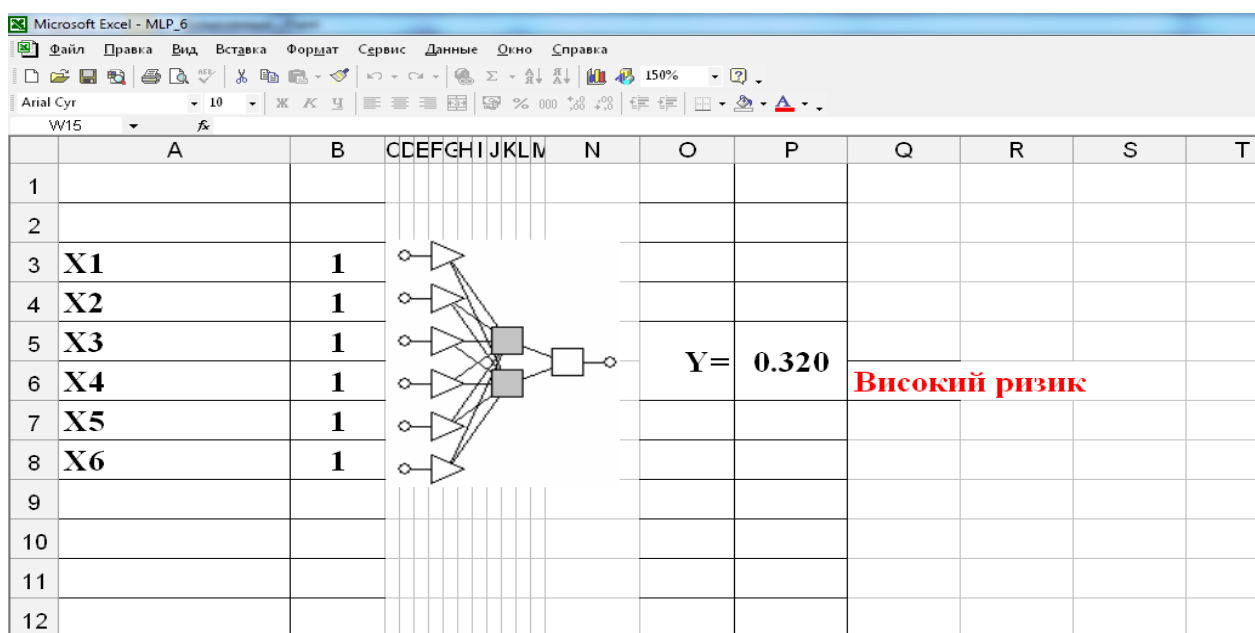


Рис. 6. Інтерфейс системи прогнозування ризику виживаності < 12 міс. за 6-факторною нелінійною нейромережевою моделлю MLP_6

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено важливе наукове завдання клінічної онкології – визначено роль імуногістохімічних та молекулярно-генетичних маркерів у прогнозуванні перебігу неходжкінських дифузних В-великоклітинних лімфом для виділення груп ризику з урахуванням біологічних характеристик пухлини.

1. Імуногістохімічний профіль патологічних клітин при ДВБКЛ характеризується позитивною експресією білків BCL-2, BCL-6, MUM1, CD10, CD30 та MYC, яка виявлена у 79,4; 56,8; 63,7; 38,2; 23,5 та 28,0 % хворих досліджуваної групи відповідно. Транслокації генів BCL-2, BCL-6 та C-MYC виявлені у 4,5; 31,8; та 15,0 % хворих відповідно.

2. Визначено, що рефрактерний перебіг достовірно частіше реєструється у хворих з негативною експресією Bcl-6 (23,3 % проти 10,9 %; $p=0,025$). Ризик розвитку рефрактерного перебігу у хворих на ДВБКЛ з відсутністю експресії Bcl-6 збільшується у 2,15 рази (95 % ВІ 1,14–4,07; $p=0,05$).

3. Встановлено, що при негативній експресії CD10 відмічається достовірно менша безподійна виживаність порівняно з позитивною експресією (51,5 % проти 72,5 %; $p=0,0136$). При негативній експресії Bcl-6 відмічається достовірно гірша загальна виживаність хворих на ДВБКЛ порівняно з хворими з позитивною експресією даного маркера (61,1 % проти 79,6 %; $p=0,0273$).

4. При оцінці впливу молекулярно-генетичних маркерів встановлено, що наявність транслокацій BCL6, BCL2 та C-Myc не впливає на безпосередню відповідь на терапію. Наявність транслокації BCL6 має негативне прогностичне значення для показників виживаності (zareєстровано достовірно меншу 1-річну загальну та безподійну виживаність у хворих з транслокацією BCL6 порівняно з хворими без даної транслокації (21,4 % проти 74,7 %; $p=0,001$ та 21,4 % проти 68,9 %; $p=0,003$ відповідно).

5. Виявлено достовірну відмінність у виживаності пацієнтів групи GCB порівняно з групою non-GCB за умови застосування алгоритму Hans. Отже, даний імуногістохімічний алгоритм дає можливість виділити пацієнтів з несприятливим прогнозом (non-GCB підтип).

6. Створено комплекс прогностичних факторів перебігу захворювання, на основі якого побудовано прогностичну 6-факторну модель, яка враховує біологічні ознаки пухлини (імуногістохімічна експресія Bcl-6, CD10, молекулярний підтип, визначений за алгоритмом Hans) та клінічні характеристики захворювання – стать, стадія захворювання, наявність > 2 екстранодальних уражень для прогнозування виживаності менше 12 міс. При обраному критичному порогові для тесту $Y_{crit}=0,52$ позитивне прогностичне значення складає 58,1 %, негативне прогностичне значення – 87,7 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. План обстеження пацієнтів з ДВБКЛ до початку терапії повинен включати, окрім стадії захворювання, кількості екстранодальних уражень, стать хворого, визначення молекулярного підтипу та імуногістохімічної експресії BCL-6 та CD10, визначення транслокації гена BCL6.
2. Визначати молекулярний підтип необхідно за імуногістохімічним алгоритмом Hans.
3. Ризик виживаності менше 12 міс. має бути визначений з урахуванням таких факторів: III–IV стадія захворювання, наявність > 2 екстранодальних уражень, стать хворого, приналежність до молекулярного підтипу, визначена за алгоритмом Hans, імуногістохімічна експресія маркерів CD10 та BCL-6.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові статті

1. Історичні аспекти класифікації неходжкінських лімфом і сучасний стан проблеми визначення прогнозу при дифузних В-великоклітинних лімфомах / І. А. Крячок, А. В. Мартинчик, К. С. Філоненко, О. М. Алексик, Є. В. Кущевий, І. Б. Титоренко // Онкологія. – 2016. – Т. 18, № 3 (69). – С. 177–183. *(Особистий внесок: обробка та узагальнення результатів власних досліджень, написання та оформлення статті.)*
2. Імуногістохімічна експресія с-МҮС залежно від підтипу дифузної В-великоклітинної лімфоми / І. А. Крячок, А. В. Мартинчик, К. С. Філоненко, Я. А. Степанішина, Є. В. Кущевий, М. С. Кротевич // Клин. онкологія. – 2017. – № 4 (28). – С. 57–58. *(Особистий внесок: обробка та узагальнення результатів власних досліджень, написання та оформлення статті.)*
3. Порівняння виживаності хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми з клітин гермінального та негермінального центру, що визначені за імуногістохімічними алгоритмами Hans, Colomo і Muris. Досвід Національного інституту раку / І. А. Крячок, А. В. Мартинчик, К. С. Філоненко, О. М. Грабовий, С. А. Антонюк, І. Б. Титоренко, О. М. Алексик, Я. А. Степанішина // Клин. онкологія. – 2017. – № 1 (25). – С. 29–32. *(Особистий внесок: обробка та узагальнення результатів власних досліджень, написання та оформлення статті.)*
4. Філоненко К. С. Лікування хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому групи високого ризику: стан проблеми / К. С. Філоненко, І. А. Крячок, А. В. Мартинчик // Лікарська справа. – 2017. – № 1–2 (1141). – С. 9–19. *(Особистий внесок: обробка та узагальнення результатів власних досліджень, написання та оформлення статті.)*

5. Прогностическое значение иммуногистохимической экспрессии Bcl-6 у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой / А. В. Мартынчик, И. А. Крячок, Е. С. Филоненко, Е. М. Алексик, И. Б. Титоренко, Е. В. Кущевой // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 172–175. *(Особистий внесок: обробка та узагальнення результатів досліджень, написання та оформлення статті.)*

6. Martynchuk A. Prognostic value of BCL6 gene rearrangement in patients with diffuse large B-cell lymphoma / A. Martynchuk, I. Kriachok // Int. J. Scien. Res. – 2018. – Vol. 7, issue 2. – P. 461. *(Особистий внесок: узагальнення результатів власних досліджень, написання та оформлення статті.)*

7. Martynchuk A. Prognostic value of immunohistochemical markers in patients with diffuse large B-cell lymphoma / A. Martynchuk, V. Gurianov, I. Kriachok // Eureka: Health Sciences. – 2018. – № 1. – P. 26–33. *(Особистий внесок: обробка та узагальнення результатів власних досліджень, написання та оформлення статті.)*

Патенти

8. Пат. на корисну модель 85576 Україна, МПК (2013. 01) G01N 33/574 A61B 10/00. Спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми / Крячок І. А., Мартинчик А. В., Титоренко І. Б., Новосад О. І. ; Національний інститут раку. – № u201306459 ; заявл. 24.05.13 ; опубл. 25.11.2013. – Бюл. 22.

9. Пат. на корисну модель 115897 Україна, МПК (2017. 01) G01N 33/574 A61B 10/00. Спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми / Крячок І. А., Мартинчик А. В., Титоренко І. Б., Филоненко К. С., Алексик О. М., Степанішина Я. А. ; Національний інститут раку. – № u201612841 ; заявл. 16.12.16 ; опубл. 25.04.2017. – Бюл. 8.

10. Пат. на корисну модель 117848 Україна, МПК (2017. 01) A61B 10/00 G01N 33/574 G01N 33/53. Спосіб прогнозування сприятливого перебігу захворювання у хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми / Крячок І. А., Мартинчик А. В., Филоненко К. С., Титоренко І. Б., Алексик О. М., Степанішина Я. А. ; Національний інститут раку. – № u201700895 ; заявл. 01.02.17 ; опубл. 10.07.2017. – Бюл. 13.

11. Пат. на корисну модель 117849 Україна, МПК (2017. 01) G01N 33/50. Спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми / Крячок І. А., Филоненко К. С., Мартинчик А. В., Титоренко І. Б., Алексик О. М., Степанішина Я. А. ; Національний інститут раку. – № u201700896 ; заявл. 01.02.17 ; опубл. 10.07.2017. – Бюл. 13.

Інформаційні листи

12. Лікування хворих з дифузною В-великоклітинною лімфомою віком 18–60 років : інформ. лист / І. А. Крячок, Г. О. Губарева, К. С. Филоненко, О. М. Алексик, А. В. Мартинчик. – Київ, 2014. – 4 с.

13. Методика визначення молекулярних підтипів дифузних В-великоклітинних лімфом за імуногістохімічними алгоритмами та їх прогностична цінність : інформ. лист / І. А. Крячок, А. В. Мартинчик, К. С. Філоненко, Я. А. Степанішина, І. Б. Титоренко, О. М. Алексик, О. М. Грабовий, С. А. Антонюк, М. С. Кротевич. – Київ, 2017. – 4 с.

Тези

14. Экспрессия VCL-2 и VCL-6 клетками диффузной В-крупноклеточной лимфомы у пациентов из группы высокого риска / Е. С. Филоненко, И. А. Крячок, А. В. Мартынчик, И. Б. Титоренко // Перспективы диагностики и лечения гематологических заболеваний : материалы конф. – Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 178–179.

15. Прогностическое значение иммуногистохимической экспрессии VCL-6 у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой / И. А. Крячок, А. В. Мартынчик, Е. С. Филоненко, И. Б. Титоренко, Е. М. Алексик, Е. В. Кушевой // XIII з'їзд онкологів та радіологів України : (матеріали з'їзду) 26–28 травня 2016 р., Київ. – Укр. радіол. журн. – 2016. – Додаток 1. – С. 141.

16. Мартинчик А. В. Вплив експресії VCL6 на безрецидивну виживаність хворих на дифузні В-великоклітинні лімфоми / А. В. Мартинчик // Перспективи діагностики та лікування онкологічної патології : матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених, 18 березня 2016 р., Київ. – Клин. онкология. – 2016. – № 2 (22). – С. 72–73.

17. Мартинчик А. В. Прогностичне значення імуногістохімічних маркерів у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою / А. В. Мартинчик, І. А. Крячок, К. С. Філоненко // VIII Міжнародний семінар студентів та молодих вчених, присвячений Міжнародному дню боротьби з раком, 3–4 лютого 2017 р., Київ. – Клин. онкология. – 2016. – № 4 (24). – С. 94.

18. Treatment results in patients with diffuse large B-cell lymphoma from high risk and high-intermediate risk groups / I. Kriachok, K. Filonenko, A. Martynchyk, I. Titorenko, I. Stepanishyna, O. Aleksyk, I. Dyagil, E. Kushchevyu, Z. Martina, V. Kozlov // 22nd Congress of the European Hematology Association. Madrid, Spain, June 22–25, 2017. – Hematologica. – 2017. – № 102(s2). – P. 690.

19. Порівняння виживаності хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми з клітин гермінального центру та негермінального центру, що визначені за імуногістохімічними алгоритмами Hans, Colomo і Muris. Досвід Національного інституту раку / І. А. Крячок, А. В. Мартинчик, К. С. Філоненко, О. М. Грабовий, С. А. Антонюк, І. Б. Титоренко, О. М. Алексик, Я. А. Степанішина // Онкологія сьогодні: від діагностики до лікування : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (для молодих вчених) 14 квітня 2017 р., Київ. – Клин. онкология. – 2017. – № 3 (27). – С. 84–85.

20. The predictive value of immunohistochemical expression of BCL-2, BCL-6, MUM1, CD10 and CD30 in patients with diffuse large B-cell lymphoma / I. A. Kryachok, A. V. Martynchuk, K. S. Filonenko, A. N. Grabovoj, S. A. Antoniuk, I. B. Tytorenko, E. M. Aleksik, Y. A. Stepanishina, O. I. Novosad, T. V. Kadnikova // ESMO 2016 Congress : abstr. book, Copenhagen, Denmark, 07–11 October 2016. – Annals of Oncology. – 2016. – V. 27, suppl. 6. – P. 923.

АНОТАЦІЯ

Мартинчик А. В. Прогностичне значення молекулярно-генетичних та імуногістохімічних характеристик при неходжкінських дифузних В-великоклітинних лімфомах. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. – Національний інститут раку, Київ, 2018.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасної онкології – визначенню ролі імуногістохімічних та молекулярно-генетичних маркерів у прогнозуванні перебігу неходжкінських дифузних В-великоклітинних лімфом для виділення груп ризику з урахуванням біологічних характеристик пухлини.

Вивчено клініко-гематологічні, імуногістохімічні та молекулярно-генетичні особливості ДВБКЛ. Визначено прогностичну роль імуногістохімічних (ІГХ) маркерів CD10, Bcl-6, Bcl-2, CD30, MUM1, C-MYC та молекулярно-генетичних маркерів (транслокації генів BCL-6, BCL-2, C-MYC). Проведено порівняльний аналіз прогностичної значущості існуючих імуногістохімічних алгоритмів та визначено найбільш оптимальний імуногістохімічний алгоритм розподілу ДВБКЛ на молекулярні підтипи. Вперше створено комплекс прогностичних факторів перебігу захворювання, на основі якого побудовано прогностичну модель, яка враховує біологічні ознаки пухлини та клінічні характеристики захворювання для визначення ризику виживаності менше 12 місяців.

Ключові слова: дифузна В-великоклітинна лімфома, несприятливий прогноз, фактори прогнозу, молекулярні підтипи, імуногістохімічні маркери, молекулярно-генетичні маркери.

АННОТАЦИЯ

Мартыничук А. В. Прогностическое значение молекулярно-генетических и иммуногистохимических характеристик при неходжкинских диффузных В-крупноклеточных лимфомах. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – онкология. – Национальный институт рака, Киев, 2018.

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме современной онкологии – определению роли иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров в прогнозе течения заболевания у больных неходжкинскими диффузными В-крупноклеточными лимфомами (ДВБКЛ) для определения групп риска с учетом биологических характеристик опухоли.

Изучены клиничко-гематологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические особенности ДВБКЛ. Определена прогностическая роль иммуногистохимических (ИГХ) маркеров CD10, Bcl-6, Bcl-2, CD30, MUM1, C-Myc и молекулярно-генетических маркеров (транслокации генов BCL6, BCL2, C-MYC). Проведен сравнительный анализ прогностической значимости существующих ИГХ алгоритмов и определен наиболее оптимальный алгоритм для распределения ДВБКЛ на молекулярные подтипы. Впервые создан комплекс прогностических факторов течения заболевания, на основании которого разработана прогностическая модель, учитывающая биологические признаки и клинические характеристики заболевания для определения риска выживаемости менее 12 месяцев.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, неблагоприятный прогноз, факторы прогноза, молекулярные подтипы, иммуногистохимические маркеры, молекулярно-генетические маркеры.

ABSTRACT

Martynchyk A. V. Prognostic significance of molecular, genetic and immunohistochemical tumor characteristics of Diffuse large B-cell lymphomas. – Manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences, specialty 14.01.07 – Oncology. – National Cancer Institute, Kyiv, 2018.

The thesis is dedicated to the one of the challenging issues in modern oncology – identification of the role of immunohistochemical and molecular genetic markers in predicting the course of the disease in patients with Diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL) and determination of risk groups included biological tumor characteristics. Clinical-hematologic, immunohistochemical and molecular-genetic features of DLBCL were studied. The prognostic role of immunohistochemical (IGH) markers CD10, Bcl-6, Bcl-2, CD30, MUM1, C-Myc and molecular genetic markers (translocation of BCL6, BCL2, C-MYC genes) had been determined. The comparative analysis of prognostic significance of existing IGH algorithms was done and the most optimal IHC for the distribution of DLBCL to molecular subtypes was determined. A complex of prognostic factors of disease's course was determined and based on it the prognostic model with clinical and biological features was developed for predicting the survival risk of less than 12 months.

Key words: Diffuse large B-cell lymphoma, unfavorable prognosis, prognostic factors, molecular subtypes, immunohistochemical markers, molecular-genetic markers.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ,
СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ЕНА	– European Hematology Association (Європейська гематологічна асоціація)
ESMO	– European Society for Medical Oncology (Європейське товариство медичних онкологів)
FISH	– Fluorescent <i>in-situ</i> hybridization (флюоресцентна <i>in-situ</i> гібридизація)
GCB	– з клітин гермінального центру
Non-GCB	– з клітин негермінального центру
БПВ	– безподійна виживаність
ВІ	– вірогідний інтервал
ВР	– відношення ризиків
ДВВКЛ	– дифузна В-великоклітинна лімфома
ДІ	– довірчий інтервал
ЗВ	– загальна виживаність
ІГХ	– імуногістохімія
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа
МПІ	– Міжнародний прогностичний індекс
ПТ	– променева терапія
ПХТ	– поліхіміотерапія
ХТ	– хіміотерапія