МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИСТЕТ – ПЛОВДИВ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ПЪРВА КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ

СЕКЦИЯ „КЛИНИЧНА ХЕМАТОЛОГИЯ“

Д-р Васко Гръкланов

СЕРУМНИ НИВА НА ВИТАМИН Д ПРИ ПАЦИЕНТИ С НЕХОДЖКИНОВИ ЛИМФОМИ

Автореферат

на дисертационен труд

за присъждане на образователна и научна степен “доктор”

Професионално направление : Медицина

Докторска програма: Хематология и преливане на кръв, шифър 03.01.39

Научен ръководител: **Проф.д-р Стефан Горанов, дмн**

Пловдив, 2020г.

Дисертационният труд е изложен на 167 страници. Той е онагледен с 12 таблици и 87 фигури. Цитирани са 295 литературни източника.

Изследването е финансирано по вътреуниверситетски прокет СДП-02/2013г. на тема „Серумни нива на витамин Д при пациенти с неходжкинови лимфоми„.

Дисертационният труд е одобрен и насрочен за защита от разширен катедрен съвет на Първа Катедра по вътрешни болести към Мединski Универсистет –Пловдив, състоял се на 26.02.2020г. Докторантът е отчислен с право на защита със Заповед №Р-640/10.04.2020г. на Ректора на МУ-Пловдив, Проф. Д-р Марияна Мурджева,д.м.

Дисертационният труд е насрочен за защита пред научно жури в състав:

Външни членове:

1. *Проф.Д-р Юлиян Иванов Райнов,дм*
2. *Проф.Д-р Лиана Тодорова Герчева,дм*
3. *Доц.Д-р Илина Димитрова Мичева,дм*

Вътрешни членове:

1. *Проф.Д-р Жанет Грудева Грудева-Попова,дм*
2. *Проф.Д-р Стефан Емилов Горанов,дмн*

Резервни членове:

1. *Проф.Д-р Георги Николаевич Балаценко,дм*
2. *Доц.Д-р Веселина Стефанова Горанова-Маринова, дм*

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на ..... от .....часа пред научно жури във Втора аудитория на Аудиторния комплекс на МУ-Пловдив, бул „Васил Априлов“ 15А.

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел към МУ-Пловдив, бул.“Васил Априлов“ 15А и са публикувани на интернет страницата на МУ-Пловдив- www.mu-plovdiv.bg.

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

В-НХЛ - В-клетъчен неходжкинов лимфом

ВДЛ - време до лечение

BMI(Body Mass Index) – индекс на телесна маса (ИТМ)

DFS - преживяемост без болест

DLBCL - дифузен В-едроклетъчен лимфом

EFS - свободна от събития преживяемост

ERK – екстрацелуларна сигнал-регулираща киназа

ХЛЛ - хронична лимфоцитна левкемия

ISS (International Staging System) – международна стадираща система

ММ - множествен миелом

OS- обща преживяемост

РНК - рибонуклеинова киселина

ССП - свободна от събития преживяемост

VDR – витамин D рецептор

1,25(OH)D2- 1,25-хидроксивитамин D (Calcitriol)

7-DHC - 7-дехидрохостерол

25(OH)D – 25-хидроксивитамин D (Calcidiol)

ВЪВЕДЕНИЕ И АКТУАЛНОСТ НА ПРОБЛЕМА ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С НХЛ

Еволюционната история на витамин D започва преди повече от милиарда години като инертна молекула, краен продукт на фотохимична реакция. Витамин D е изключително важен за подържане на нормален калциево/фосфатен баланс както и здрава костна структура. Получава се чрез консумиране на храни съдържащи витамин D или кожен синтез. Дефицитът на витамин D е глобален здравен проблем. В световен мащаб се смята, че 1 на 7 души (14%) имат недостатъчност или дефицит на витамин D. Този пандемичен дефицит на витамин D има неблагоприятни последици върху здравето на децата и възрастните, както и върху системите на здравопазване. Предполага се, че може да има значително намаляване на разходите в здравеопазването които са свързани с заболявания в резултат на недостиг или дефицит на витамин D. Дефицитът/недостатъчността на витамин D се свързват със сърдечно-съдови заболявания, повишен риск от фрактури, дислипидемия, нарушения на метаболизма на глюкозата, метаболитен синдром, псориазис, наддаване на тегло, инфекциозни заболявания, множествена склероза, разстройства на настроението и когнитивна дисфункция. Смята се, че честотата на дефицит на витамин D варира между 14% и 92% при пациентите с неопластични заболявания. Освен при солидни тумори в специализираната литература се дискутира с твърде нееднозначни данни връзката между витамин D и рискът за изявата, еволюцията и прогнозата при пациенти с лимфопролиферативни малигнени хемопатии. В страната липсва анализ за нивата на витамин D при пациенти с Неходжкинови лимфоми, респективно за профилактиране и/или модифициране на клиничното протичане на малигнените хематологични заболявания (НХЛ) с обикновени витаминни таблетки ?

1. **Актуалност на проблема при пациентите с НХЛ.**

Епидемиологичните данни базирани основно на чуждестранни научни изследвания относно нивото на витамин D сред общата популация показват пандемично разпространение на дефицита на витамин D. В същото време аналитичните данни показват почти еднаква честота на разпространение на дефицита на витамин D и при пациентите с онкологични заболявания, в това число и при пациентите с НХЛ. Повечето автори отправят изследователския си интерес към влиянието на дефицита на витамин D върху етиологията и патогенезата на НХЛ, но дори и в тази област на интерес, резултатите от различните проведени изследвания са нееднопосочни и дори, в някои случаи, противоречиви.

2. **Основания за разработването на проблема в български условия.**

България е сред страните с доста оскъдни данни по отношение на епидемиологичните данни за дефицита на витамин D както сред общата популация така и частност при пациентите с неопластични заболявания. До този момент няма проучване за нивото на витамин D при българските пациенти с НХЛ. Няма проведени изследвания, както за честотата на дефицит на витамин D, така и за връзката на нивото на витамин D със стадия на болестта, с основните хематологични показатели както и показателите за активност на заболяването характерни за всяка нозологична единица, с линиите на терапия и отговора към тях.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

1. **Цел на научното изследване:** Да се проучат серумните нива на витамин D при новодиагностицирани пациенти с хронични лимфопролиферативни и плазмоклетъчни заболявания.
2. **Задачи на научното изследване :**
   - 2.1 Да се изследват и сравнят серумните нива на витамин D при пациенти с хронични лимфопролиферативни и плазмоклетъчни заболявания и контролна група от здрави индивиди
   - 2.2 Да се потърси и анализира корелацията между нивата на витамин D и стадия на малигнената хемопатия
   - 2.3 Да се съпоставят серумните нива на витамин D с основните показатели за заболяването и неговата активност с междугрупов анализ
   - 2.4 Да се потърси и анализира корелацията между нивата на витамин D и костни поражения при пациенти с мултиплен миелом (миеломната костна болест - МКБ)
   - 2.5 Да се проучи зависимостта и предиктивното значение на витамин D с линиите на лечение и терапевтичния отговор

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Дизайн на проучването

Дисертационният труд е извършен като едноцентрово проспективно проучване, проведено в Клиниката по клинична хематология при УМБАЛ „Св. Георги“,МУ-Пловдив, I-ва катедра по вътрешни болести, гр. Пловдив в периода от ноември 2014г. до април 2016г. Изследването е одобрено от комисията по научна етика към МУ-Пловдив и проведено в съгласие с декларацията от Хелзинки.

2. Обект на проучването

Изследвани са 103 пациенти навършили 18 години с индолентни и агресивни лимфопролиферативни заболявания, както и плазмоклетъчни неоплазии: хронична лимфоцитна левкемия(CLL), дифузен B-едроклетъчен лимфом(DLBCL) и мулитиплен миелом(MM). В проучването са изследвани със същите методи и контролна група от 30 здрави лица.

2.1Включващи и изключващи критерии:

2.1.1 Включващи критерии: 1.Диагностично уточнени пациенти с една от следните нозологични единици. a. пациенти с MM съгласно критериите на International Myeloma Working Group (IMWG) b. пациенти с ХЛЛ съгласно критериите на International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) c. пациенти с НХЛ-DLBCL след биопсия на лимфен възел и/или костно-мозъчна биопсия с последващо хистологично и имунохистохимично изследване на материала 2.Възраст ≥ 18г. 3.Доброволно подписано информирано съгласие.

2.1.2 Изключващи критерии:1.пациенти на профилактика с витамин D. 2.пациенти на лечение с витамин D по повод на вече установена недостатъчност и/или дефицит на витамин D .

3. Методи

3.1 Анкетен метод

Анкетен метод бе приложен за регистриране на изследваните пациенти и здрави контроли с цел анализиране на търсените данни при спазване правилата за защита на личните данни. Получените данни са архивирани в индивидуална пациентска карта, съдържаща следните показатели: код на пациента, възраст, пол, ръст, телесно тегло, BMI, диагноза, стадий на заболяването, есктранодална/екстрамедуларна болест, ПКК, биохимични показатели (показатели за активност на болестта), серумно ниво на витамин D, вид и линии на терапия, отговор към терапията както и прогностичните индекси за съответните заболявания.

3.2 Лабораторни и образни методи в зависимост от нозологичната единица

3.2.1. Рутинни методи за диагностициране на ММ и стадиращи изследвания на показателите по системите на Durie & Salmon и ISS (международна стадираща система) . (Стернална пункция с миелограма; ПКК, ДКК, СУЕ; Общ белтък и албумин; Имуноелектрофореза/ имунофиксация на серум и/или урина; Количествено определяне на имуноглобулини; Серумен калций, йонизиран калций; Креатинин, фибриноген; Показатели за активност на процеса: LDH, CRP, β2mg)

3.2.1.1. Образни методи за оценка на костните поражения при мултиплен миелом. Класическа рентгенография. При пациентите с ММ бе осъществена рентгенологична оценка с пълна оценка на миеломната

костна болест чрез определяване на типа, броя, размерите, локализацията и усложненията на остеолитичните огнища и остепорозата. Интерпретацията на рентгенограмите е извършена по рентгенологичните форми на костни поражения по Scutelari и оценена чрез четиристепенната скала на Merlini.

3.2.2. Рутинни методи за диагностициране на ХЛЛ и стадиращи изследвания на показателите по системите на Rai и Binet. (ПКК и ДКК);Количествено определяне на имуноглобулини и албумин; СУЕ, фибриноген; Показатели за активност на процеса: LDH, CRP, β2mg

3.2.2.1 Имунофенотипизация на периферна кръв (Флоуцитометрия)

Съгласно критериите International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) задължителни за поставяне на диагнозата ХЛЛ, при всички пациенти с ХЛЛ бе осъществена флоуцитометрия на периферна кръв с апарат FC 500, Beckman Coulter, USA. Диагностичният панел включваше изследване на следните маркери: CD5, CD19, CD20, CD22, CD23, CD10, FMC7 и CD79b.

3.2.2.2. Образни методи за оценка на ангажираността на лимфните възли, наличието на хепатоспленомегалия и екстранодална локализация на процеса. 1.**Компютър-аксиална томография (КАТ)** 2.**Абдоминална ехография** При пациентите без периферна лимфаденомегалия при които не е осъществена КАТ е направена абдоминална ехография с цел оценка на размерите на черния дроб и далака.

3.2.3. Рутинни методи за диагностициране на DLBCL и стадиращи изследвания на показателите по системата Ann Arbor. ПКК и ДКК; трепанобиопсия и цитологична оценка на костен мозък; СУЕ, фибриноген; Показатели за активност на процеса: LDH, CRP, β2mg.

3.2.3.1. Образни методи за оценка на ангажираността на лимфните възли, наличието на хепатоспленомегалия и екстранодална локализация на процеса. 1.**Компютър-аксиална томография (КАТ)** При всички пациенти с цел пълно и адекватно стадиране е приложена КАТ на шия, гръден кош, абдомен и малък таз.

Рутинните диагностични панели за всяка нозологична единица са изследвани в ЦИКЛ при МУ Пловдив на апарат OPTIMA – Kone Lab 601 Финландия. Кръвните проби са вземани сутрин на гладно и изследвани същия ден, без да са подлагани на продължително съхранение чрез замразяване.

3.2.4. Изследване на 25(OH)-витамин D

Пробите са вземани, замразявани и изследвани при болните и здравите контроли. Серумната концентрация на 25-OH витамин D е определена посредством ензимно-свързан имуносорбентен анализ (ELISA) на конкурентен хетерогенен имуноензимен принцип. Използвани са готови китове на фирмата Immundiagnostik AG, Germany.Аналитична надеждност: CV в серия 7.0 %; във време от 7.5 %; Анализатор: Мултипараметров ELISA Reader- SIRIO, SEAC, Italy. Пробите са съхранявани на -20° C до анализа, но не повече от 2 месеца при стриктно спазване инструкциите на производителят. Работени са двойни проби.

3.3. Статистически методи При анализа на данните от направеното проучване е използван аналитичен подход, който се базира на разлагане на обекта на изучаването на неговите съставни елементи по пътя на анализа, обобщаване на получените данни и формулирани на изводи. Систематизирането, обработката и анализа на първичните данни под формата на количествени и качествени променливи е реализирано със статистическия пакет на софтуера за социални науки IBM SPSS Statistics v.

25. За всички тестове е възприето ниво на значимост $p<0.05$. Графичният анализ е извършен в среда на MS Office 2013 с помощта на Excel и SPSS.За обективизиране на резултатите от проведените анализи са използвани следните статистико-математически методи:

1.дескриптивен анализ за описание на структурата на изследваните променливи

- *вариационен анализ на количествени променливи –*

  количествено описание на основните свойства и характеристики на множеството от данни, обобщаване и оценка на основните статистически параметри. Нормално разпределените данни са представени като средна стойност ($\bar{x}$) ± стандартно отклонение (Sx), докато при липса на нормално разпределение данните са представени с помощта на позиционни средни величини – медиана (Me) и отстояние между квартилите (IQR) – разлика между 25-ия и 75-ия.

- *честотен анализ на качествени променливи –*

  абсолютни и относителни честоти. Представени съответно като обикновени числови стойности (n) и като относителен дял (%).

2.проверката на статистически хипотези

- *параметричен анализ* – z-тест – за сравняване на относителни дялове;
- *непараметричен анализ* – тест на Шапиро-Уилк – за проверка на съгласуваност между емпирично и теоретично разпределение; Хи-квадрат (χ^2) Критерий на Пирсън – за изследване на асоциации и зависимости при изучаване на неметрирани /качествени/ признаци; Ро-коефицент (ρ) на Спирман за рангова корелация – за проверка на линейна асоциация между две количествени променливи

3.регресионен анализ:*автоматичното линейно моделиране* – изграждане на единен модел за прогнозиране на целева променлива (target) с помоща на набор от предикторни променливи (predictors).

Представянето на резултатите от проведените анализи е осъществено чрез

- ***графичен анализ:*** *диаграма тип „кутия“ (box-plot),стълбовидни диаграми,точкови диаграми,фигури*
- ***честотни таблици*** – *многомерни таблици на честотното разпределение*, съдържащи: абсолютни честоти – броят на единиците в отделно взета група и относителни честоти – броят на единиците в отделно взета група отнесен към общия брой единици в съвкупността.

РЕЗУЛТАТИ

1. Обща характеристика на участниците в изследването

1.1Демографска характеристика на проучвания контингент

Основните клинични, параклинични данни, нивото на витамин D както и специфичните за всяка нозология изследвания са проучени общо при 103 пациента. В групата на здрави контроли нивото на витамин D бе измерено при 30 индивиди.

	възрастови групи								**Общо брой (%)**
	19 - 28 г. брой (%)	**29 - 38 г. брой (%)**	**39 -48 г. брой (%)**	**49 - 58 г. брой (%)**	**59 - 68 г. брой (%)**	**69 - 78 г. брой (%)**	**79 - 88 г. брой (%)**	**89 - 98 г. брой (%)**	
	множествен миелом								
мъже	-	1 (2.7)	-	2 (5.4)	5 (13.5)	7 (18.9)	3 (8.1)	-	18 (48.6)
жени	-	-	-	3 (8.1)	8 (21.6)	6 (16.2)	2 (5.4)	-	19 (51.4)
Общо	-	1 (2.7)	-	5 (13.5)	13 (35.1)	13 (35.1)	5 (13.5)	-	37 (100)
	НХЛ-дифузен В-едроклетъчен лимфом								
мъж	-	-	4 (11.8)	4 (11.8)	7 (20.6)	1 (2.9)	1 (2.9)	-	17 (50)
жена	-	1 (2.9)	1 (2.9)	4 (11.8)	8 (23.5)	2 (5.9)	1 (2.9)	-	17 (50)
Общо	-	1 (2.9)	5 (14.7)	8 (23.5)	15 (44.1)	3 (8.8)	2 (5.9)	-	34 (100)
ХЛЛ									
мъже	-	-	1 (3.1)	2 (6.3)	8 (25.0)	8 (25.0)	1 (3.1)	1 (3.1)	21 (65.6)
жени	-	-	1 (3.1)		4 (12.5)	5 (15.6)	1 (3.1)	-	11 (34.4)
Общо	-	-	2 (6.3)	2 (6.3)	12 (37.5)	13 (40.6)	2 (6.3)	1 (3.1)	32 (100)
здрави контроли									
мъже	6 (20.0)	4 (13.3)	4 (13.3)	1 (3.3)	-	-	-	-	15 (50)
жени	6 (20.0)	6 (20.0)	2 (6.7)	1 (3.3)	-	-	-	-	15 (50)
Общо	12 (40.0)	10 (33.3)	6 (20.0)	2 (6.7)	-	-	-	-	30 (100)

Таблица 1. Основни демографски характеристики на проучваният контигент

1.1.1. Пациенти с множествен миелом. Средната възраст на групата пациенти с множествен миелом, е 67.9±10.8. Разпределението по пол в извадката е както следва: 48.6% мъже и 51.4% жени (19 жени, 18 мъже).

1.1.2. Пациенти с хронична лимфоцитна левкемия. Средната възраст на групата пациенти с ХЛЛ е 68.1±10.4. Разпределението по пол в извадката е както следва: 65.6% мъже и 34.4% жени (11 жени, 21 мъже). Съотношението е почти 2:1 в полза на мъжете.

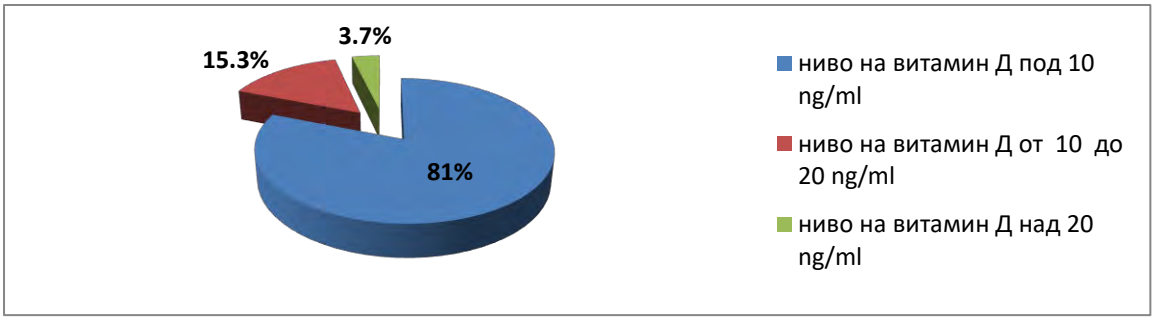
1.1.3. Пациенти с НХЛ- дифузен В едроклетъчен лимфом. Средната възраст на групата пациенти с НХЛ-DLBCL е 60.4±10.4г. Разпределението по пол в извадката е както следва: 50.0% мъже и 50.0% жени (17 жени, 17 мъже).

1.1.4. Здрави контроли. В групата на здравите контроли бяха проучени серумните нива на витамин D при 30 пациента. Средната възраст на групата е 35.5 ±20.0. Разпределението по пол в извадката е както следва: 50.0% мъже и 50.0% жени (15 мъже и 15 жени).

Резултати по задача 1. Да се изследват и сравнят серумните нива на витамин D при пациенти с хронични лимфопролиферативни и плазмоклетъчни заболявания и контролна група от здрави индивиди.

Серумно ниво на витамин D и ММ

При всички 37 пациента с ММ е регистрирано серумно ниво под оптималното (< 30 нг/мл), 1 пациент е с недостатъчност на витамин D, серумно ниво между 20-30нг/мл, докато останалите 36 пациенти са с дефицит на витамин D. (ниво на витамин D < 20 нг/мл).Тежък дефицит на витамин D (ниво на витамин D < 10 нг/мл) се регистрира при 81 % от пациентите. Резултатите са представени на фигура 1.

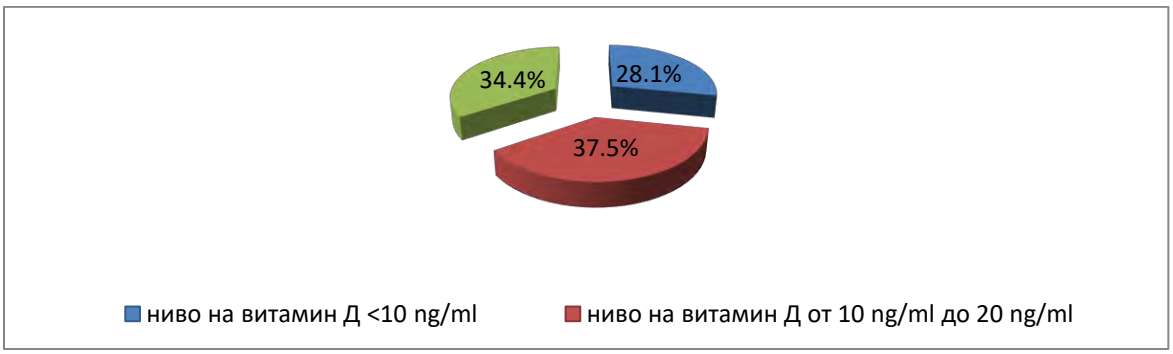


Фигура 1. Разпределение на пациентите в зависмост от нивото на витамин D.

Медианата на стойностите на витамин D е 4.3±6.5 нг/мл, с две отдалечени стойности във високите нива, като отчетената максимална стойност е 24.7 нг/мл, което е под долната граница на референтната стойност за оптимално серумно ниво на витамин D.

Серумно ниво на витамин D и ХЛЛ

При всички 32 пациента с новодиагностицирана ХЛЛ е регистрирано серумно ниво под оптималното (< 30нг/мл). 11 пациента са с недостатъчност на витамин D, серумно ниво между 20-30 нг/мл, докато останалите 21 пациенти са с дефицит на витамин D. (ниво на витамин D под 20 нг/мл). Тежък дефицит на витамин D (ниво на витамин D < 10 нг/мл) се регистрира при 28.1 % от пациентите. Резултатите са представени на фигура 2.

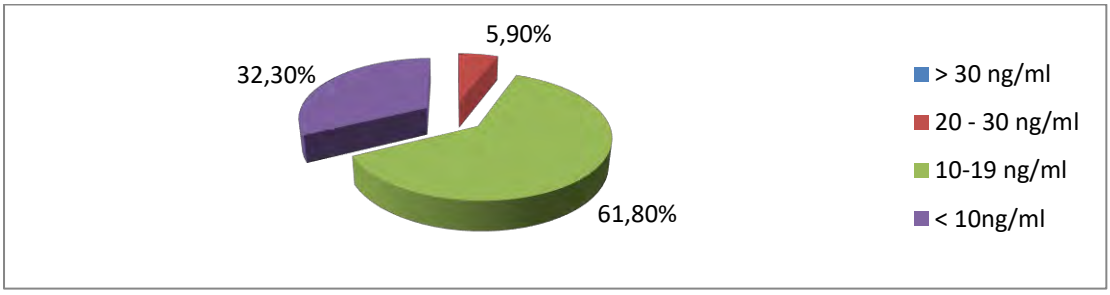


Фигура 2. Разпределение на пациентите в зависимост от нивото на витамин D.

Медианата на стойностите на витамин D е 15.9±13.6 нг/мл, като отчетената максимална стойност е 28.6 нг/мл.

Серумно ниво на витамин D и НХЛ-DLBCL

Пробите за серумно изследване на витамин D бяха взимани при първата хоспитализация на всички 34 пациенти, преди започване на лечението. Пациентите бяха диагностицирани в периода от месец декември 2014 до месец април 2016 година.При всички 34 пациента с новодиагностициран НХЛ-DLBCL е регистрирано серумно ниво под оптималното (< 30 нг/мл). Двама пациента са с недостатъчност на витамин D, серумно ниво между 20-30 нг/мл, докато всички останали пациенти са с дефицит на витамин D. (ниво на витамин D под 20 нг/мл). Тежък дефицит на витамин D (ниво на витамин D < 10 нг/мл) се регистрира при 61.8 % от пациентите. Резултатите са представени на фигура 3.



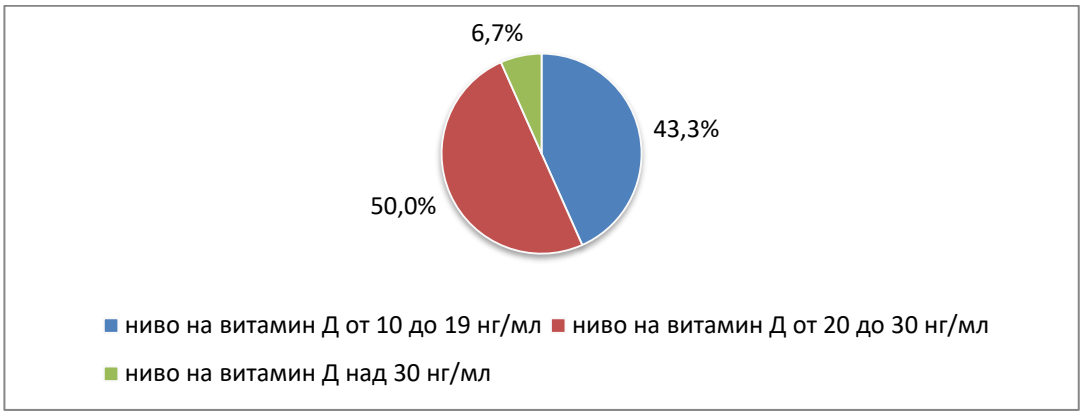
Фигура 3. Разпределение на пациентите в зависимост от нивото на витамин D.

Медианата на стойностите на витамин D е 8.9±8.2 нг/мл, с една отдалечена стойност във високите нива, като отчетената максимална стойност е 24.2 нг/мл.

Здрави контроли

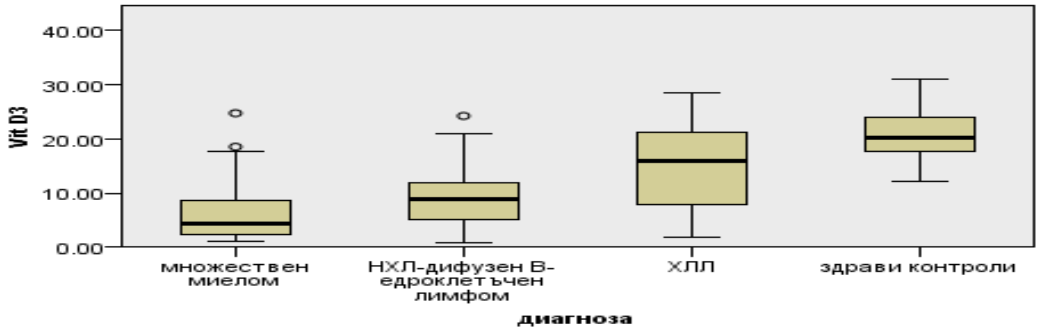
При здравите контроли от общо 30 индивиди при нито един не се регистрира тежък дефицит на витамин D (ниво на витамин D < 10 нг/мл). При двама пациенти нивото на витамин D бе в опитималните граници

(ниво на витамин D > 30 нг/мл) . Петнадесет индивиди са с недостатъчност на витамин D, серумно ниво между 20-30 нг/мл, и при 43.3% (13 здрави контроли) бе измерено ниво на витамин между 10-19 нг/мл. Резултатите са представени на фигура 4. Медианата на стойностите на витамин D е 20.8±4.9 нг/мл, като отчетената максимална стойност е 30.9 нг/мл.



Фигура 4. Разпределение на пациентите в зависимост от нивото на витамин D.

Установи се статистически значима разлика между серумните нива на витамин D между изследваните групи – W=54.6, df=3, p=0.000 (Фигура 5).



Фигура 5. Междугрупови сравнения по променливата витамин D.

Обобщение :

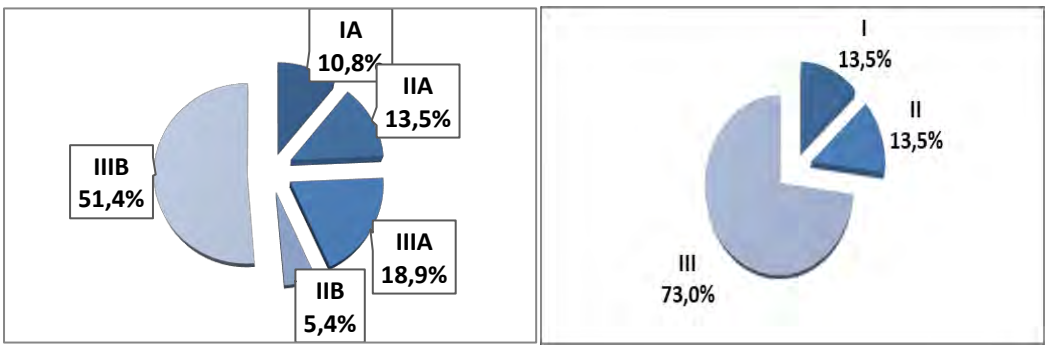
1. Медианата на стойностите на витамин D е най-ниска в групата на пациенти с ММ (4.3±6.5 нг/мл), а най-висока (20.8±4.9 нг/мл) в групата на здравите контроли.

2. В групата на пациенти с ММ най-висок е процентът на пациенти с тежък дефицит на витамин D (ниво на витамин D < 10 нг/мл) регистрира се при 81 % от пациентите, докато при пациентите с ХЛЛ и НХЛ-DLBCL най-висок е процентът на пациенти с ниво на витамин D от 10 до 20 нг/мл, 34.4 % респективно 61.80%.
3. Доказа се статистически значима разлика в серумните нива на витамин D между пациентите с ММ и ХЛЛ, ММ и здравите контроли, както и между пациентите с НХЛ- DLBCL и здравите контроли.

Резултати по задача 2. Да се потърси и анализира корелацията между нивата на витамин D и стадия на малигнената хемопатия.

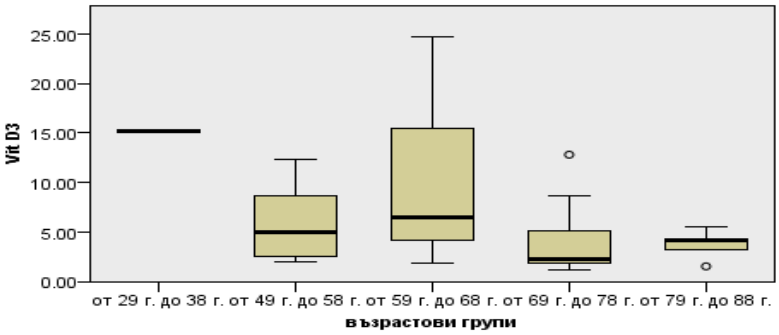
Серумно ниво на витамин D в зависимост от пола, възрастта и клиничният стадий при пациенти с ММ

Пациентите с ММ бяха стадирани по двете стадиращи системи Durie & Salmon и ISS (International staging system). От изследваните 37 пациенти с ММ и по двете стадиращи системи най-малък е процентът на пациентите в I клиничен стадий, а най-голям на пациентите в III клиничен стадий. (Фигура 6).



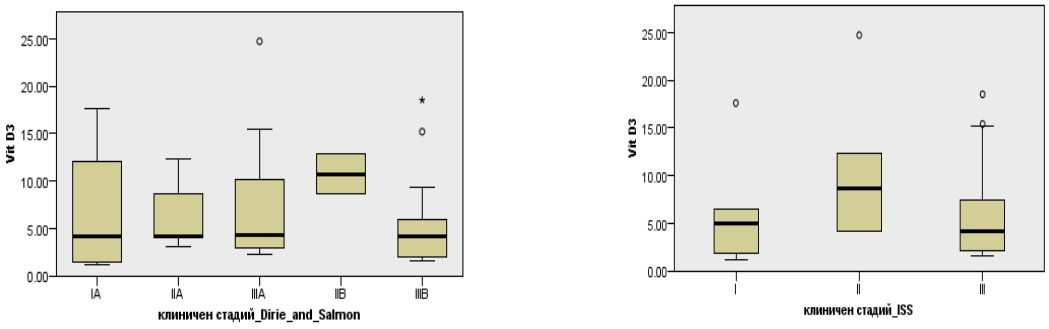
Фигура 6. Разпределение на пациентите по клиничен стадий съгласно „Durie and Salmon“ и „ISS“ стадиращата система.

Както в повечето клинични проучвания както и научни разработки на клиниката преобладават пациентите в III клиничен стадий, поради характерното за заболяването закъсняване с правилната диагноза. Това се дължи най-често на грешната интерпретация на болковия синдром, който се дължи на типичните за ММ костни увреждания. По отношение на първичното екстрамедуларно ангажиране, такова се регистрира при трима от пациентите (8.1%; n=3) в следните зони – торакални прешлени (33.3%; n=1), ребра (33.3%; n=1) и нос (33.3%; n=1). Честотата по световни литературни данни варира между 6 и 30%, а при използване на PET-CT за стадиране се установява честота от около 7%. Не се доказа статистически значима разлика между серумните нива на витамин D при мъже (6.2±5.2 нг/мл) и жени (6.7±6.1 нг/мл) – H=0.004, p=0.952.Не се наблюдава и достоверна разлика по възрастови групи – H=7.9, p=0.094 (Фигура 7). Единствено средните стойности на пациентите във възрастова група от 69 г. до 78 г. (4.1±3.4 нг/мл) са значимо по-ниски от тези в група от 59 г. до 68 г. (9.4±7.2 нг/мл).



Фигура 7. Kruskal–Wallis тест за разлики между нивата на витамин D по възрастови групи.

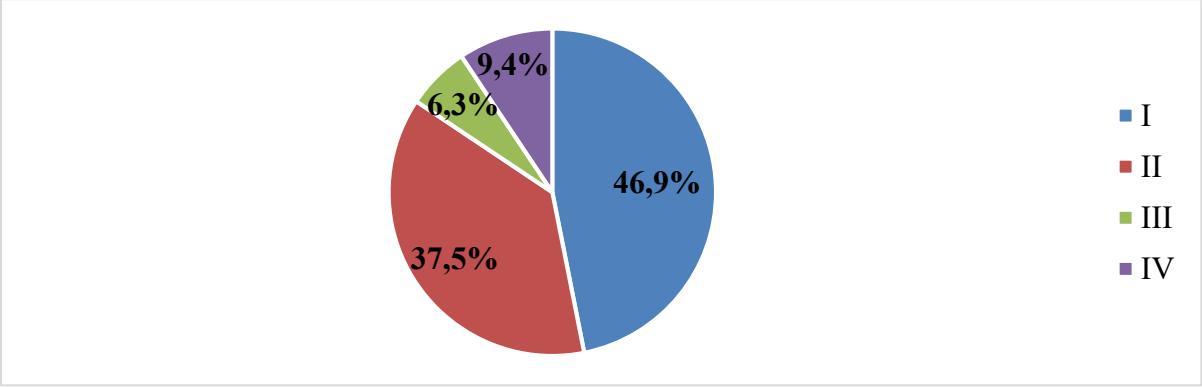
Не се установи и статистически значима разлика между средните стойности на серумните нива на витамин D и клиничните стадии на болестта по стадиращата система на Durie § Salmon – H=3.46, p=0.484; както и клиничния стадий определен по ISS – H=2.22, p=0.329 (Фигура 8).



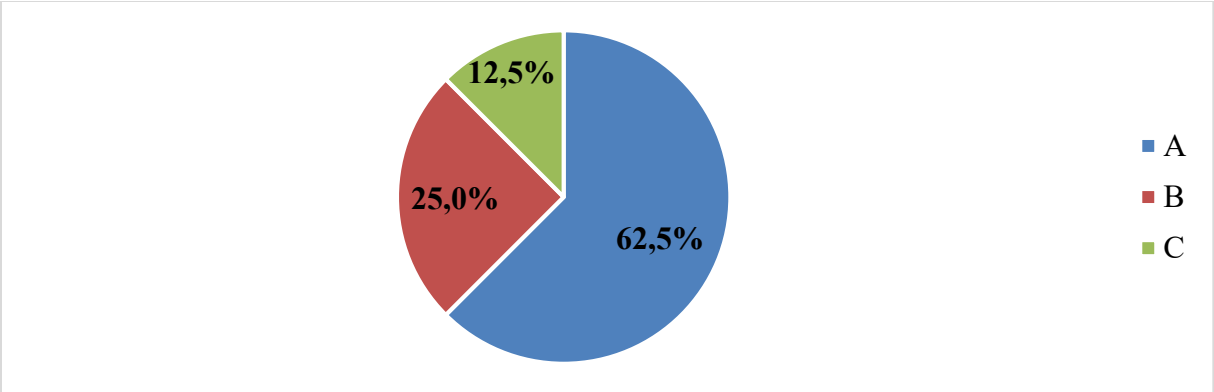
Фигура 8. Серумни нива на витамин D и клиничен стадий на болестта по Durie и Salmon и ISS стадираща система .

Серумно ниво на витамин D в зависимост от пола, възрастта и клиничният стадий при пациенти с ХЛЛ

Пациентите с ХЛЛ бяха стадирани по двете стадиращи системи Rai и Binet.

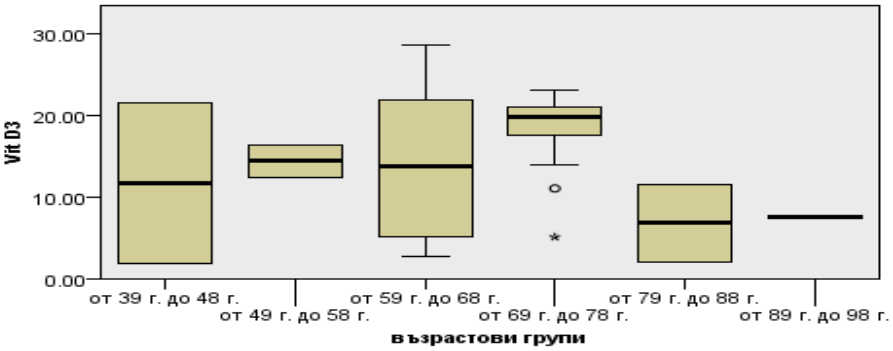


Фигура 9. Разпределение на пациентите по клиничен стадий „Rai“



Фигура 10. Разпределение на пациентите по клиничен стадий „Binet“.

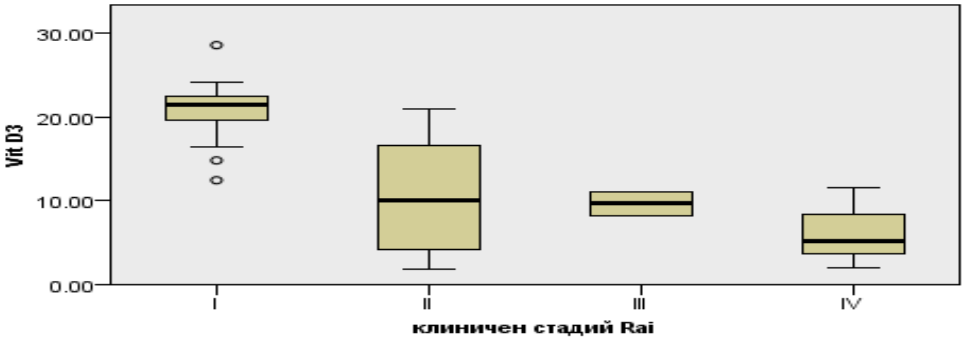
От изследваните 32 пациенти с ХЛЛ по стадиращата система на Rai най-висок относителен дял пациенти се наблюдават в стадий I – 46.9% (n=15), непосредствено следвани от пациенти във II – 37.5% (n=12). Най-малък е процентът на пациенти в III и IV клиничен стадий. В стадий 0 не беше регистриран нито един пациент, тези пациенти обикновено са без оплаквания, рядко се диагностицират и при евентуалното им диагностициране биват наблюдвани амбулаторно (Фигура 9). По клиничен стадий „Binet“ най-висок е относителния дял на пациентите в А клиничен стадий 62.5% , последвани от пациентите стадирани в стадий В и най-малко 12.5% от пациентите са диагностицирани в стадий С (фигура 10). По отношение на първичното екстранодално ангажиране, такова не се регистрира при нито един от проучените пациенти, което се потвърждава и в световни литературни данни, описани са рядки случаи на ХЛЛ и първично екстранодално ангажиране. Не се доказа статистически значима разлика между серумните нива на витамин D при мъже (15.4±6.8 нг/мл) и жени (13.6±9.3 нг/мл) – H=0.06, p=0.812. Не се наблюдава достоверна разлика и по възрастови групи – H=5.59, p=0.347 (Фигура 11).



Фигура 11. Kruskal–Wallis тест за разлики между нивата на витамин D по възрастови групи.

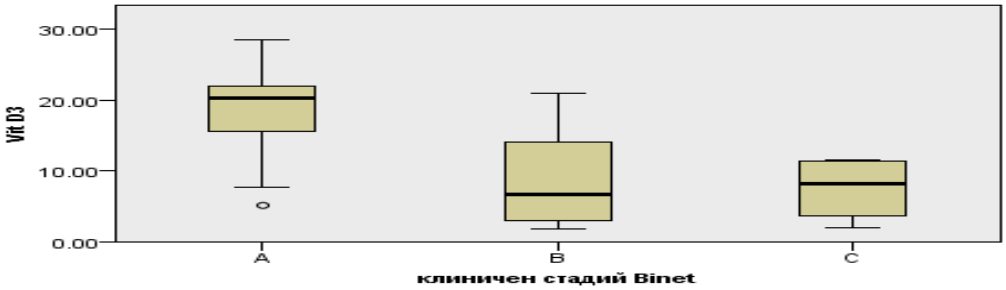
Доказа се статистически значима разлика между средните стойности на серумните нива на витамин D и клиничния стадий на болестта определен по Rai – H=17.9, p=0.000 (Фигура 12). При двойките сравнения между

категориите статистически значима разлика на серумните нива на витамин D се наблюдава между клиничен стадий I и II (H=12.9, p=0.002), както и между клиничен стадий I и IV (H=17.2, p=0.022).



Фигура 12. Серумни нива на витамин D и клиничен стадий на болестта Rai.

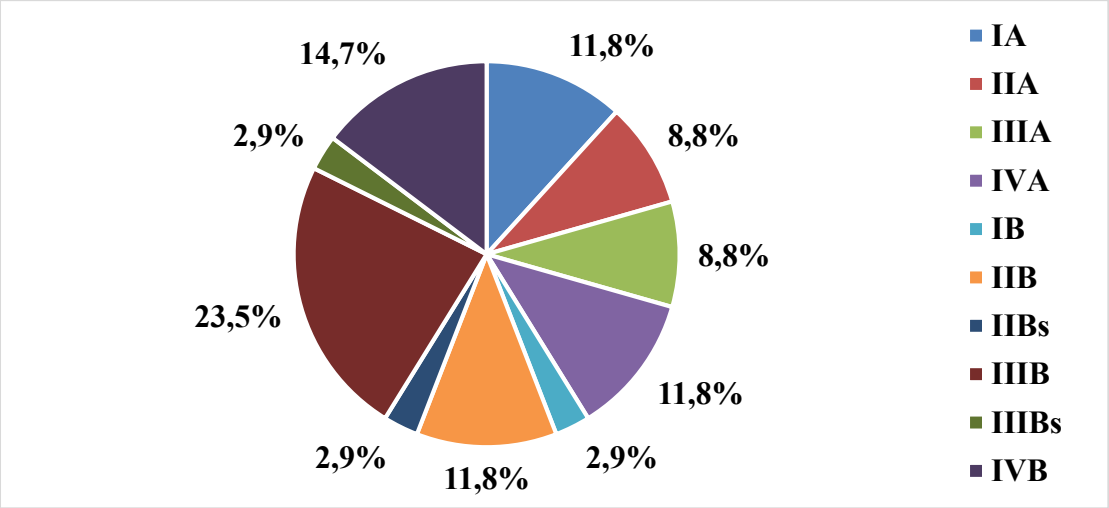
Също така се намери и статистически значима разлика между средните стойности на серумните нива на витамин D и клиничния стадий на болестта определен по стадиращата система на Binet – H=13.2, p=0.001 (Фигура 13). При двойките сравнения между категориите статистически значима разлика на серумните нива на витамин D се наблюдава между клиничен стадий A и B (H=11.8, p=0.008), както и между клиничен стадий A и C (H=13.6, p=0.024).



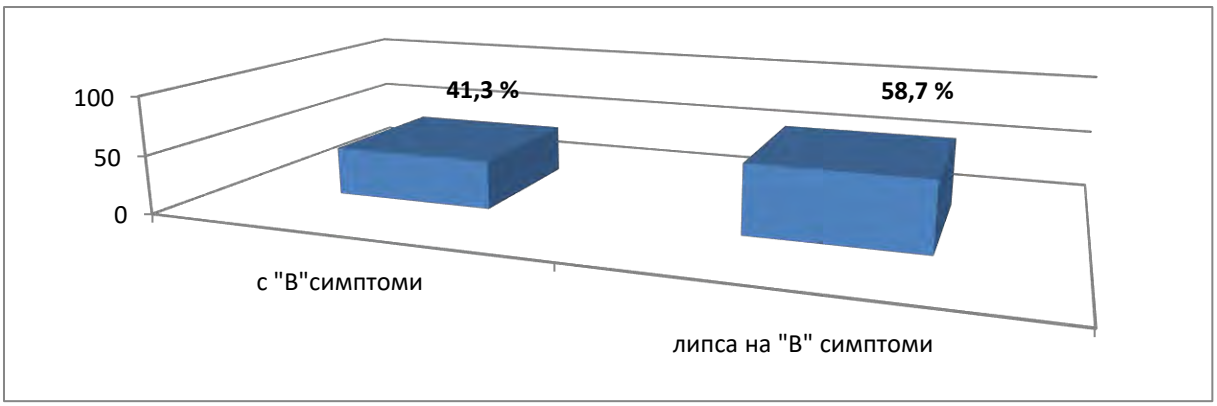
Фигура 13. Серумни нива на витамин D и клиничен стадий на болестта по Binet.

Серумно ниво на витамин D в зависимост от пола, възрастта и клиничният стадий при пациенти с НХЛ-дифузен В-едроклетъчен лимфом

За стадирането на пациентите с НХЛ-DLBCL бе използвана Ann Arbor стадиращата система. Най-висок е относителният дял на пациенти в IIIB клиничен стадий – 23.5% (n=8), а най-малък с по 2.9% относителен дял са пациентите в IB, IIBs и IIIBs клиничен стадий. При 41.3% от всички пациенти са налице „B“ симптоми при диагностицирането. (Фигура 14 и 15).

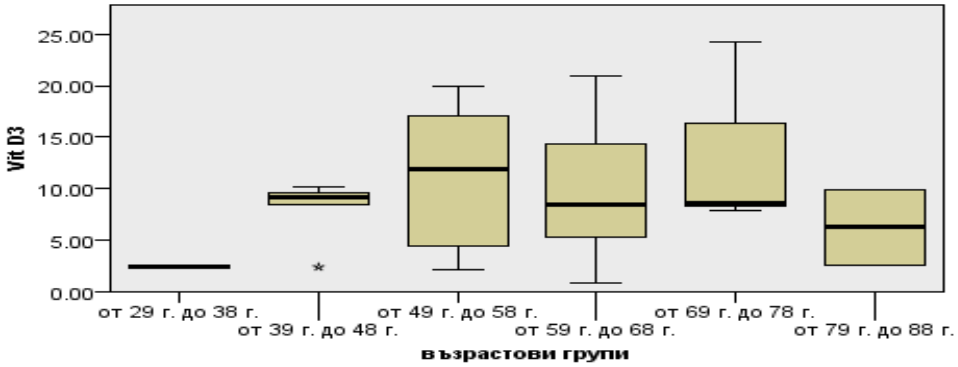


Фигура 14. Разпределение на пациентите по клиничен стадий според Ann Arbor стадиращата система.



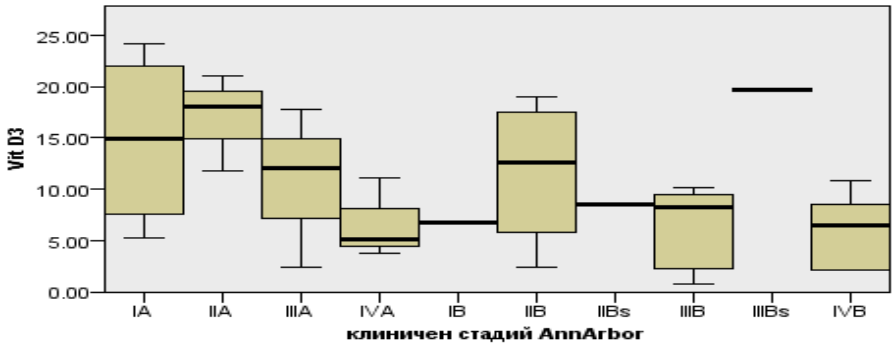
Фигура 15. Разпределение на пациентите в зависимост от наличието или липсата на „B“ симптоми.

При 44,1% от пациентите с НХЛ-DLBCL е отчетено екстранодално ангажиране (z=1.0; p=0.331). Четирима от пациентите са с първично ангажиране на черен дроб, локализациите на останалите пациенти са различни. Не се доказа статистически значима разлика между серумните нива на витамин D при мъже (9.3±5.7 нг/мл) и жени (10.1±7.1 нг/мл) – H=0.09, p=0.770. Не се наблюдава достоверна разлика и по възрастови групи – H=2.8, p=0.729 (Фигура 16).

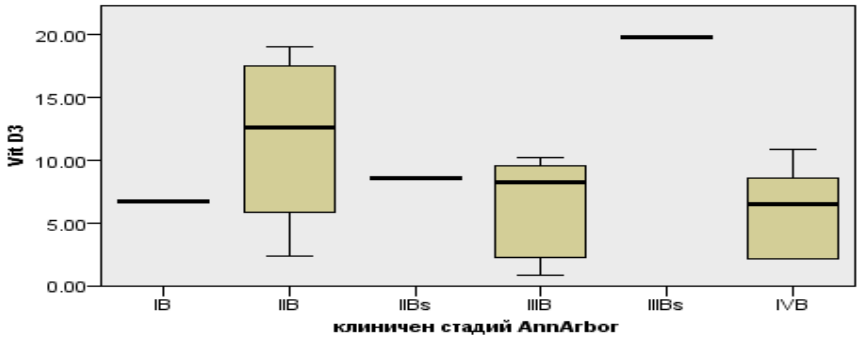


Фигура 16. Kruskal–Wallis тест за разлики между нивата на витамин D по възрастови групи.

Няма статистически значима разлика между средните стойности на серумните нива на витамин D и клиничния стадий на болестта по Ann Arbor– H=12.7, p=0.173 (Фигура 17). Установиха са по-ниски средни серумни нива на витамин D при пациентите с налична „B“ симптоматика, но без статистически значима разлика. (Фигура 18).



Фигура 17. Серумни нива на витамин D и клиничен стадий на болестта по Ann Arbor.



Фигура 18. Серумни нива на витамин D и „B“ симптоми.

Серумно ниво на витамин D в зависимост от пола, възрастта при здравите контроли

Не се доказа статистически значима разлика между серумните нива на витамин D при мъже (22.8±4.8 нг/мл) и жени (18.8±4.3 нг/мл) – H=0.76, p=0.383. Не се наблюдава достоверна разлика и по възрастови групи – H=2.77, p=0.427.

Обобщение:

1. Не се доказа статистически значима разлика между серумните нива на витамин D при мъже и жени и в трите групи пациенти.
2. Не се наблюдава и достоверна разлика по възрастови групи и при трите групи пациенти. Единствено средните стойности на пациентите с ММ във възрастова група от 69 г. до 78 г. са значимо по-ниски от тези в група от 59 г. до 68 г.
3. Не се установи и статистически значима разлика между средните стойности на серумните нива на витамин D при пациентите с ММ и клиничните стадии на болестта по стадиращата система на Durie § Salmon както и по ISS стадиращата система.
4. Доказа се статистически значима разлика между средните стойности на серумните нива на витамин D при пациенти с ХЛЛ и клиничния

стадий на болестта определен и по двете стадиращи системи, Rai и Binet.

5. При пациентите с НХЛ-DLBCL няма статистически значима разлика между средните стойности на серумните нива на витамин D и клиничния стадий на болестта определен по стадиращата система Ann Arbor.

Резултати по задача 3. Да се съпоставят серумните нива на витамин D с основните показатели за заболяването и неговата активност с междугрупов анализ.

Корелацията между нивата на витамин D и основните хематологични показатели, както и показателите за активност на заболяването при ММ

При пациентите с множествен миелом средната стойност на хемоглобина (Hgb) е 92.5±19.5 г/л. Медианата на стойностите на левкоцитите е 6.6±4.8 Г/л с по една отдалечена и една екстремна стойност във високите нива. Средната стойност на тромбоцитите е 222.1±118.2 Г/л. Средната стойност на СУЕ е 88.1±29.3 mm/h. Забелязва се една отдалечена стойност в ниските нива. Медианата на стойностите на С-реактивния протеин (CRP) е 14.0±19.0 мг/л, с четири екстремни стойности във високите нива, като е отчетена максимална стойност за извадката от 393 мг/л. Медианата на стойностите на лактатдехидрогеназата (LDH) е 379.0±222.0 IU/l, с две отдалечени стойности и още две екстремни стойности във високите нива, като е отчетена максимална стойност за извадката от 2793 IU/l. Медианата на стойностите на β2mg е 8.4±13.9 мг/л, с една отдалечена стойност и още две екстремни стойности във високите нива, като е отчетена максимална стойност за извадката от 78.0 мг/л. При пациентите с ММ не се доказа сигнификантна асоциация между нивото на витамин D с нито един от показателите от ПКК: с нивото на хемоглобина (Spearmen's pho=0.10,

p=0.541), с левкоцитния брой (Spearmen's pho=0.23, p=0.178) както и с броя на тромоцитите (Spearmen's pho=0.15, p=0.363). Също така липсва и сигнификатна асоциация с нивото на СУЕ (Spearmen's pho=0.14, p=0.412), CRP (Spearmen's pho=-0.05, p=0.781), LDH (Spearmen's pho=-0.28, p=0.100) както и с нивото на β2mg (Spearmen's pho=-0.17, p=0.318).

Корелацията между нивата на витамин D и основните хематологични показатели, както и показателите за активност при ХЛЛ

Средната стойност на хемоглобина (Hgb) е 124.5±22.3 г/л, с две отдалечени стойности в ниските нива. Медианата на стойностите на левкоцитите е 34.8±38.6 Г/л, с една отдалечена и две екстремни стойности във високите нива и максимална стойност от 228.8 Г/л. При пациентите с ХЛЛ средната стойност на тромбоцитите е 215.9±88.3 Г/л. Медианата на стойностите на лактатдехидрогеназата (LDH) е 443.0±242.0 IU/l. Медианата на стойностите на β2-микроглобулин (β2mg) е 2.6±1.4 мг/л с две отдалечени стойности във високите нива, като е отчетена максимална стойност за извадката от 7.0 мг/л. Доказа се липса на сигнификантна асоциация между нивото на витамин D и нивото на хемоглобина (Spearmen's pho=0.24, p=0.173), такава липсва и при сравнение на нивото на витамин D с тромбоцитите (Spearmen's pho=0.30, p=0.090) и със СУЕ (Spearmen's pho=-0.19, p=0.301). Доказа се сигнификантна асоциация между нивото на витамин D и левкоцитния брой (Spearmen's pho=-0.55, p=0.001), а именно пациентите с по-висок левкоцитен брой имат по-ниско серумно ниво на витамин D. Също така се доказа и статистически значима корелация и с основните показатели за активност на болестта, пациентите с по-високо ниво на LDH (Spearmen's pho=-0.43, p=0.014) и β2mg (Spearmen's pho=-0.45, p=0.009) имат по-ниски серумни нива на витамин D.

Корелацията между нивата на витамин D и основните хематологични показатели както и показателите за активност на заболяването при дифузен В-едроклетъчен лимфом

При пациентите с НХЛ-дифузен В-едроклетъчен лимфом средната стойност на хемоглобина (Hgb) е 120.2±16.5 г/л. Медианата на стойностите на левкоцитите е 7.1±2.0 Г/л, с една отдалечена стойност в ниските и две екстремни стойности във високите нива. Средната стойност на тромбоцитите е 285.2±104.5 Г/л. Средната стойност на СУЕ е 37.0±21.9 mm/h. Медианата на стойностите на С-реактивния протеин (CRP) е 28.4±33.0 мг/л с една екстремна стойност във високите нива, като е отчетена максимална стойност за извадката от 289 мг/л. Медианата на стойностите на лактатдехидрогеназа (LDH) е 659.5±637.0 IU/l, с три екстремни стойности във високите нива, като е отчетена максимална стойност за извадката от 2793 IU/l. Медианата на стойностите на β2 микроглобулин (β2mg) е 2.9±2.1 мг/л с една отдалечена стойност и още три екстремни стойности във високите нива, като е отчетена максимална стойност за извадката от 20.5 мг/л. При пациентите с НХЛ-DLBCL при търсене на корелация на витамин D с основните показатели от ПКК се установи липсва на сигнификантна асоциация с нивото на хемоглобина(Spearmen's pho=0.134, p=0.449), с нивото на левкоцитния брой(Spearmen's pho=0.010, p=0.957) както и с тромбоцитния брой (Spearmen's pho=0.184, p=0.299). Липсва сигнификантна асоциация и между нивото на витамин D и СУЕ (Spearmen's pho=0.012, p=0.944) както и с β2mg (Spearmen's pho=-0.144, p=0.415). Единствено се доказа статистически значима корелация с нивото на LDH(Spearmen's pho=-0.36, p=0.039), при пациентите с по-високо ниво на LDH се регистрират по-ниски серумни нива на витамин D.

Междугрупово сравнение на основните показатели от ПКК и маркерите за активност на болестта характерни за всяка нозологична единица

Нивото на хемоглобина при пациенти с множествен миелом е статистически значимо по-ниско отколкото при останалите две диагнози – W=36.4, df=2, p=0.000.Стойността на левкоцитите при пациенти с ХЛЛ е статистически значимо по-висока отколкото при останалите две диагнози – W=61.3, df=2, p=0.000.Стойността на тромбоцитите при пациентите с НХЛ-дифузен В-едроклетъчен лимфом е статистически значимо по-висока отколкото при останалите две диагнози – W=9.2, df=2, p=0.010.Измереното СУЕ при пациентите с множествен миелом е статистически значимо по-високо отколкото при останалите две диагнози – W=53.5, df=2, p=0.000. Доказа се статистически значима разлика в стойностите на С-реактивния протеин между трите сравнявани диагнози – W=7.5, df=2, p=0.023.Стойността на лактатдехидрогеназата при пациентите с НХЛ-дифузен В-едроклетъчен лимфом е статистически значимо по-висока отколкото при тези с множествен миелом – W=12.3, df=2, p=0.002 .Стойността на β2-микроглобулина при пациентите с множествен милеом е статистически значимо по-висока отколкото при останалите две диагнози – W=36.2, df=2, p=0.000.

Обобщение:

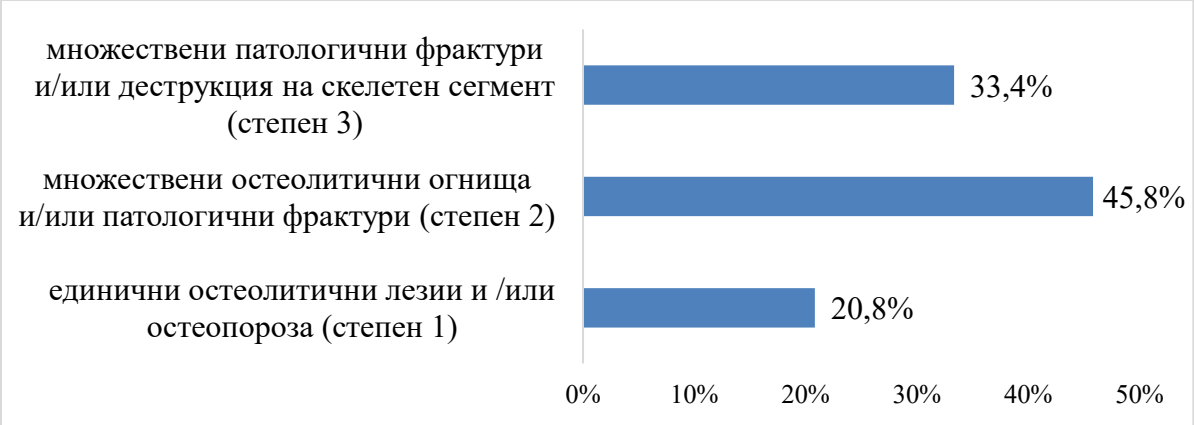
1. В кохортата на пациенти с ММ не се установи статистически сигнификантна връзка между медианата на нивото на витамин D с нито един от показателите от ПКК както и с основните показатели за активност на болестта.
2. В кохортата на пациенти с ХЛЛ се установи че пациентите с по-висок левкоцитен брой, с по-високо ниво на LDH и по-виско ниво на β2mg имат по-ниски серумни нива на витамин D.

3. В кохортата на пациенти с НХЛ-DLBCL единствено се доказа статистически значима корелация с нивото на LDH , при пациентите с по-високо ниво на LDH се регистрират по-ниски серумни нива на витамин D.

Резултати по задача 4. Да се потърси и анализира корелацията между нивата на витамин D и костни поражения при пациенти с мултиплен миелом (миеломната костна болест - МКБ).

Миеломна костна болест и ММ

Костите са едни от основните таргетни органи при тази плазмоклетъчна дискразия. При първоначалната обработка на пациентите, при самото диагностициране и като част от стадиращите процедури при 64.9% (n=24) от пациентите се установиха най-различни форми на костно увреждане. От тях по скалата на Merlini с рентгенологичните костни промени с множествени остеолитични огнища и/или патологични фрактури(степен 2) са 45.8%(n=11) пациенти, следвани непосредствено от такива с множествени патологични фрактури и/или деструкция на скелетен сегмент (степен 3) – 33.4% (n=8). Най-малък е процента 20.8% на пациентите с единични остеолитични лезии и/или остеопороза (Фигура 19). Пациентите с нормален рентгенологичен образ при диагностициране са 35.1%.



Фигура 19. Рентгенологични костни промени по скалата на Merlini (n=24).

Не се доказа зависимост между пола и миеломната костна болест.В групата с множествени патологични фрактури и/или деструкция на скелетения сегмент съотношението М:Ж е почти изравнено. Не се доказа зависимост между възрастта и миеломната костна болест. Не се наблюдава статистически значима разлика между относителните дялове на отделните степени по скалата на Merlini с различните възрастови групи ($p>0.05$).

Степен на МКБ и стадиращи системи Durie & Salmon и ISS

Степентта на костните поражения оценена чрез скалата на Merlini приложена към стадиращите системи на Durie & Salmon и ISS, показа очакваната тенденция, с нарастването на клиничният стадий се наблюдава и нарастване на честотата на МКБ както и задълбочване на тежестта на костните поражения.

Степен на МКБ, отговор към лечението и преживяемост

Проведен е еднофакторен дисперсионен анализ ANOVA, който демонстрира статистически значима разлика между преживяемостта на пациентите диагностицирани с костна болест и такива без – ($F(1.35)=5.46$. $p=0.025$). Преживяемостта на пациентите диагностицирани с костна болест (10.3±8.8 мес.) е два пъти по-малка от тези без наличие на болестта (24.2±20.7 мес.). Не се доказа статистически значима корелация между степента на костната болест с отговора от проведените линии лечение (ЛЛ) (Таблица 2).

	Хи-квадрат	p
Отговор към 1ЛЛ	1.74	0.687
Отговор към 2ЛЛ	4.44	0.217
Отговор към 3ЛЛ	2.00	0.368
Отговор към 4ЛЛ	-	-

Таблица 2. Хи-квадрат за асоциация между миеломната костна болест и отговора към терапията

Степен на МКБ и ниво на витамин D

Скала на Merlini	Витамин D		
	<10 брой (%)	**10-19 брой (%)**	**20-30 брой (%)**
Степен „0“ n=13	11 (84.6) (36.7)	2 (15.4) (33.3)	-
Степен „1“ n=5	4 (80.0) (13.3)	1 (20.0) (16.7)	-
Степен „2“ n=11	8 (72.7) (26.7)	2 (18.2) (33.3)	1 (9.1) (100.0)
Степен „3“ n=8	7 (87.5) (23.3)	1 (12.5) (16.7)	-
Общо:	30 (100.0)	6 (100.0)	1 (100.0)

Таблица 3. Степен на МКБ и ниво на витамин D.

От таблица 3 се вижда че няма статистически значима разлика между медианата на нивото на витамин D с костните поражения оценени по скалата на Merlini. Почти еднакъв е процентът на пациенти с тежък дефицит на витамин D във всички групи по скалата на Merlini, включително и при пациентите без костни поражения се наблюдава висок процент на тежък дефицит.

Обобщение:

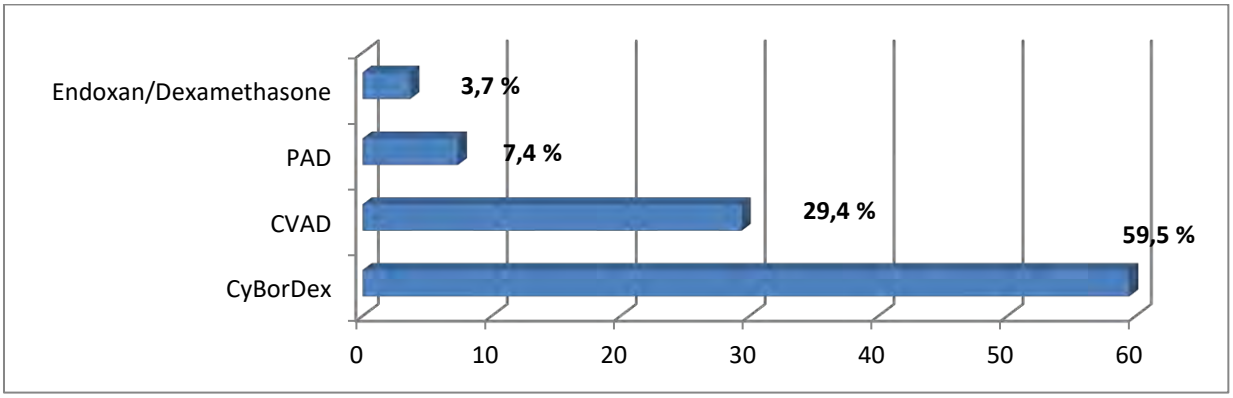
1. Не се доказа зависимост между пола и миеломната костна болест
2. Не се доказа зависимост между възрастта и миеломната костна болест.

3. Преживяемостта на пациентите диагностицирани с костна болест (10.3±8.8 мес.) е два пъти по-малка от тези без наличие на костно ангажиране при дебюта на болестта (24.2±20.7 месеци).
4. Не се доказа статистически значима разлика между нивото на витамин D и степените на костна увреда оценени по скалата на Merlini.

Резултати по задача 5. Да се проучи зависимостта и предиктивното значение на витамин D с линиите на лечение и терапевтичния отговор.

Корелацията между нивата на витамин D с линиите на терапия и отговора към лечението при пациенти с ММ

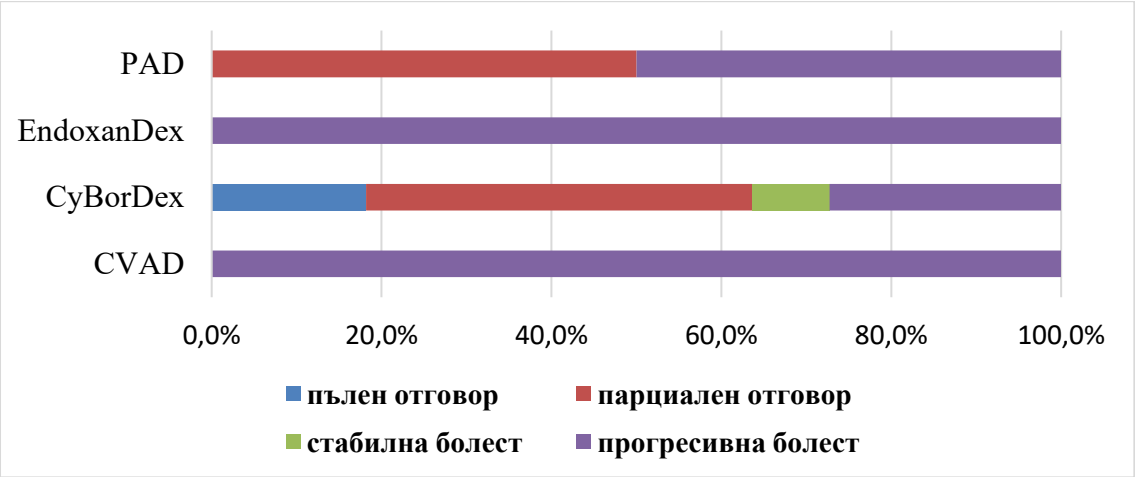
Първа линия лечение получават всички 37 пациенти включени в извадката (Фигура 20), като най-много са тези на терапия със CyBorDex (59.5%; n=22), 29.4% от пациентите са лекувани по ПХТ режим CVAD (n=12), 7.4% по ПХТ режим PAD (n=2) и с Endoxan/Dexamethsone са лекувани 3.7% (n=1) от пациентите.



Фигура 20. Разпределение на пациентите по вид на първа линия терапия (n=37)

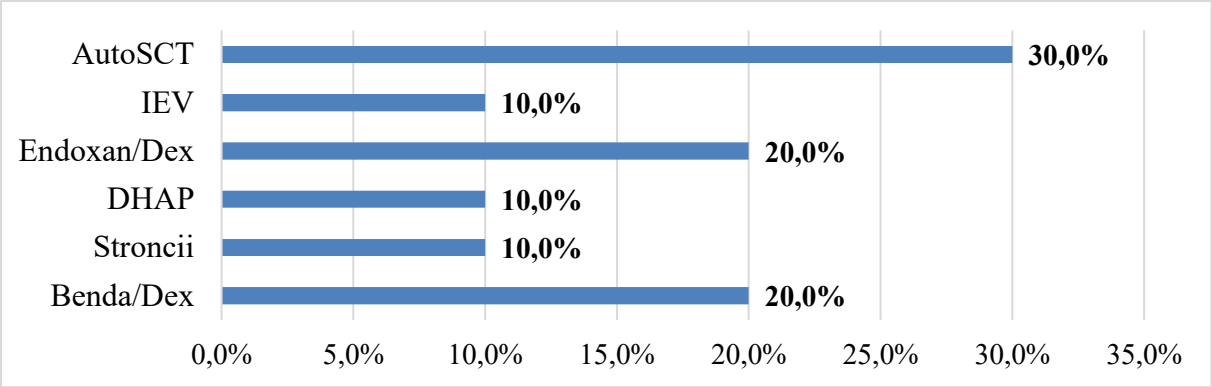
Единствено при пациентите лекувани по ПХТ режим CyBorDex се отчита постигане на пълен отговор, при 4 пациенти (18.2%), парциален отговор се регистрира при 10 пациенти(45.5%) и при двама пациенти(9.1%) се

наблюдава стабилно състояние на болестта (Фигура 21). От общо двама пациенти лекувани по ПХТ режим PAD при единия (50%) се наблюдава парциален отговор, а при другия прогресия на болестта. Такава е отчетена и при единствения пациент получил лечение с Endoxan/Dexamethsone. При всички пациенти (n=12) лекувани по ПХТ режим CVAD се регистрира прогресия на болестта.

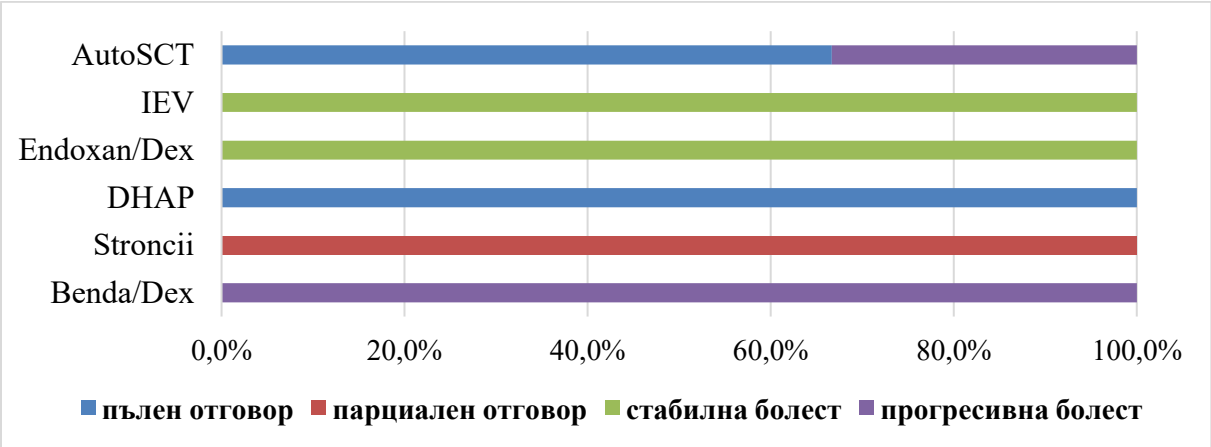


Фигура 21. Разпределение на пациентите по вид на първа линия терапия и постигнат отговор (n=37).

От общо 37 пациенти при 20 от тях се регистрира прогресия на болестта. При половината от тях (n=10) е започната втора линия терапия (Фигура 22). При трима пациенти (33.3%), от които двама лекувани с автоложна стволовоклетъчна трансплатация (AutoSCT) и един само с високодозирана ПХТ по схема DHAP се отчита пълен отговор към терапията. При един пациент (10%) провел лечение със стронций е постигнат парциален отговор. При трима пациенти (33.3%) които са получили като втора линия лечение ПХТ по режим IEV (n=1) и Endoxan/Dexamethasone (n=2) се регистрира стабилна болест. При останалите трима пациенти е отчетена прогресия на болестта след проведена втора линия терапия с AutoSCT (n=1) и Bendamustine/Dexamethasone (n=2) (Фигура 23).

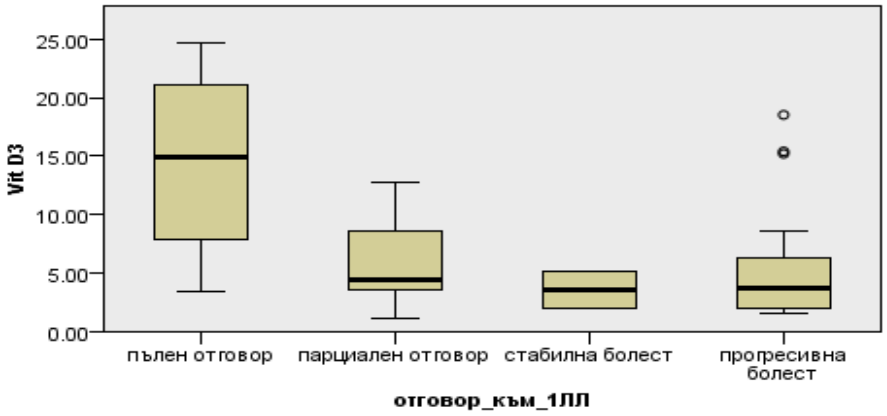


Фигура 22. Разпределение на пациентите по вид на втора линия терапия (n=10).



Фигура 23. Разпределение на пациентите по вид на втора линия терапия и отговор към терапията (n=10).

Трета линия терапия са получили осем пациента. StanfordV както трета линия терапия са получили 37,5% от пациентите, двама пациенти са били подложени на AutoSCT, останалите пациенти са лекувани с DHAP, Interferon-α и Bendamustine/Dexamethasone. От тях при петима се регистрира прогресия на болестта, при двама е постигнат пълен отговор към терапията след AutoSCT, и при един стабилна болест. Не се доказаха статистически значими разлики между средните нива на витамин D и отговора към първа линия терапия H=4.9, p=0.177 (Фигура 24).

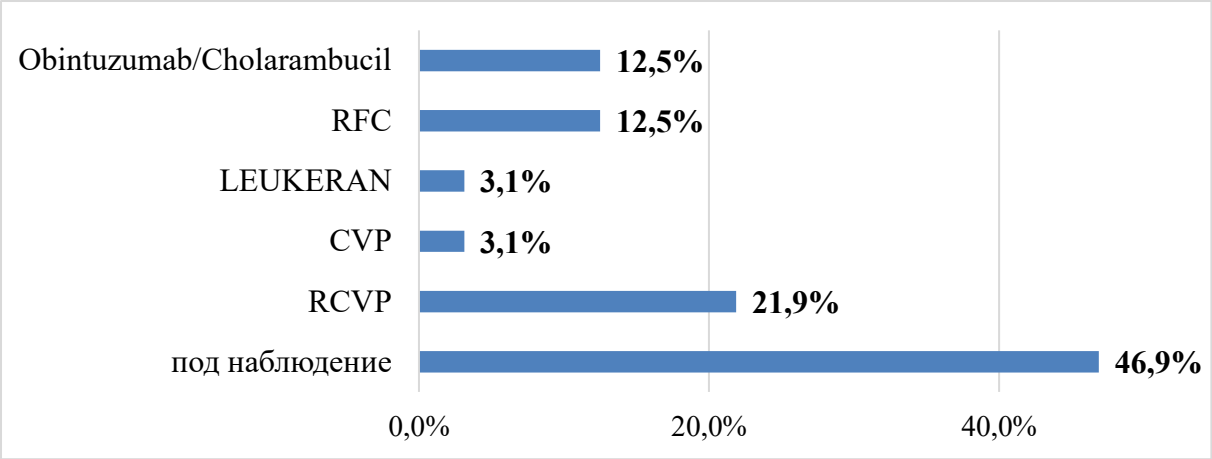


Фигура 24. Серумни нива на витамин D и отговор към първа линия терапия.

Средните нива на витамин D в групата на пациентите постигнали пълен отговор след първа линия терапия е в границата между 10 и 20 нг/мл, докато при всички останали групи пациенти постигнали по-малък от пълен отговор той се движи в границите на тежък дефицит, под 10 нг/мл.

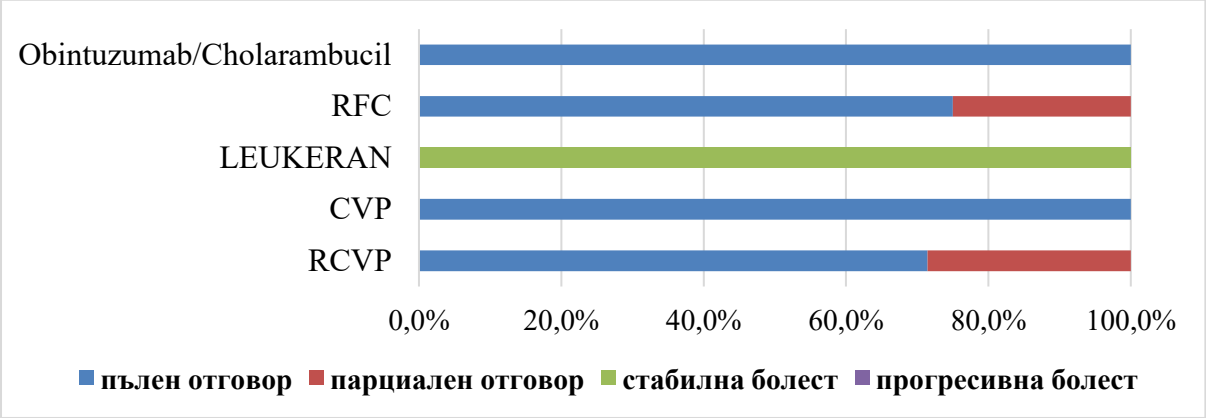
Корелацията между нивата на витамин D с линиите на терапия и отговора към лечението при пациенти с ХЛЛ

От всички 32 пациенти включени в извадката (Фигура 25) при 46.9% (n=15) не е започнато лечение заради липсата на критерии за започване на терапия. Те остават под наблюдение, известно като „watch & wait" поведение. При 21.9% (n=7) пациенти е започнато лечение с имунохимиотерапия (ИХТ) по режим R-CVP, при четирима пациенти (12.5%) ИХТ по схема R-FC , при други четирима ИХТ по схема Obintuzumab/Chlorambucil и при двама пациенти (6.2%) е започнато лечение с ПХТ по схема CVP, съответно монотерапия с алкилиращ агент Leukeran(Chlorambucil) .



Фигура 25. Разпределение на пациентите по вид на първа линия терапия (n=32).

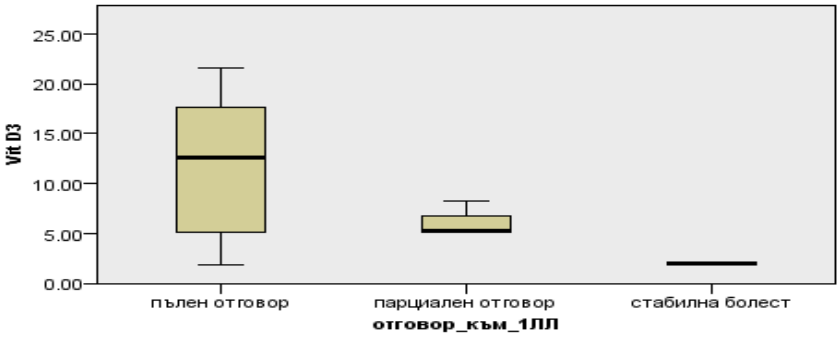
От всички 17 пациенти на терапия, пълен отговор е регистриран при 13 (76.5%) пациенти, парциален отговор при трима пациенти (17.6%), а при един пациент (5.9%) се наблюдава стабилна болест. (Фигура 26).



Фигура 26. Разпределение на пациентите по вид на първа линия терапия и отговор към терапията (n=32)

Единствено при пациентите лекувани с ИХТ по схема Obintuzumab/Chlorambucil и ПХТ по схема CVP се отчита постигане на пълен отговор при всички пациенти (100%). От общо четирима пациенти лекувани с ИХТ по схема R-FC при единия (25%) се наблюдава парциален отговор, а при останалите трима пациенти е постигнат пълен отговор.

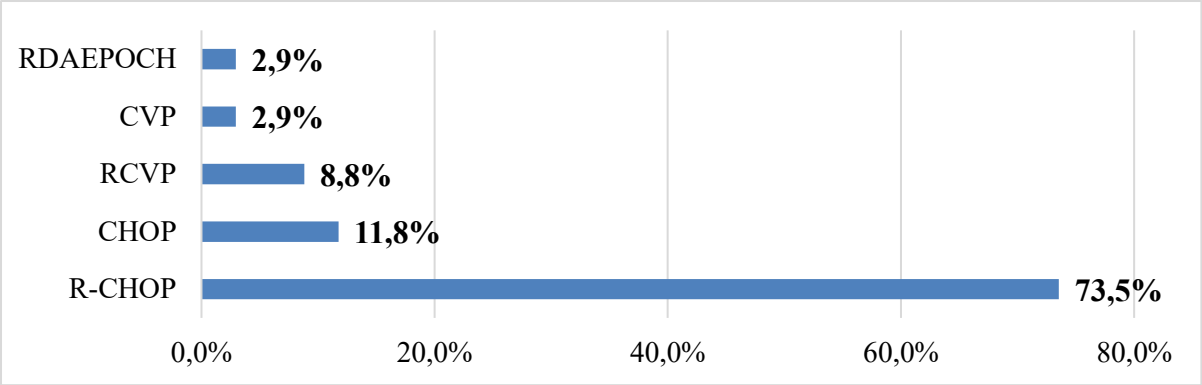
Почти подобен отговор но с повисок дял на постигнат парциален отговор се установява и при пациентите лекувани с ИХТ по схема R-CVP. Единствено стабилна болест е регистрирана само при пациента лекуван с монотерапия с алкилиращ агент Leukeran(Chlorambucil). Не се доказа достоверна разлика между средните нива на витамин D и отговора към лечение – H=2.9, p=0.234 (Фигура 27).



Фигура 27. Серумни нива на витамин D и отговор към първа линия лечение.

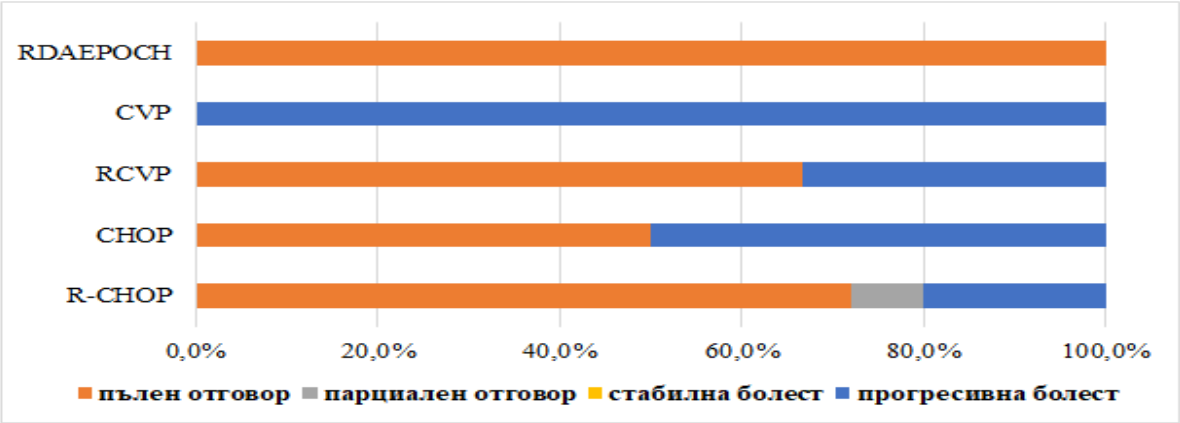
Корелацията между нивата на витамин D с линиите на терапия, отговора към лечението и прогностичните индекси при пациенти с НХЛ- дифузен В-едроклетъчен лимфом

Първа линия лечение получават всички 34 пациенти включени в извадката (Фигура 28), като най-много са тези на терапия с R-CHOP (73.5%; n=25), която е „златен стандарт“ като първа линия лечение при пациентите с НХЛ-DLBCL. 11.8% от пациентите са получили ПХТ по схема CVP, без монклонално антитяло поради положителни хепатитни маркери. R-CVP, CVP и R-DA-EPOCH са получили съответно 8.8%, 2.9% и 2.9% от пациентите.



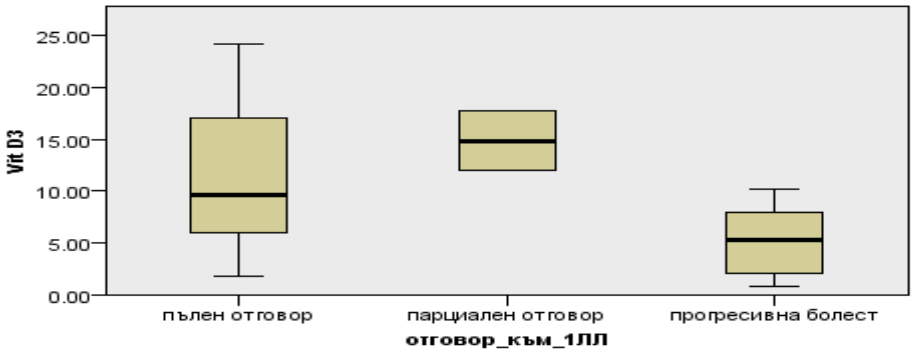
Фигура 28. Разпределение на пациентите по вид на първа линия терапия (n=34).

От пациентите лекувани с ИХТ по схема R-CHOP, пълен отговор към терапията се регистрира при 18 пациенти (72.0%), парциален отговор при двама пациенти (8.0%) и при петима пациенти (20.0%) е регистрирана прогресия на болестта (Фигура 29). От общо четирима пациенти провели ПХТ по схема CHOP при двама (50.0%) е постигнат пълен отговор, а при другите двама прогресия на заболяването. От общо тримата пациенти провели плечение с ИХТ по схема R-CVP, при двама (66.6%) е постигнат пълен отговор, при един се регистрира прогресия на болестта.



Фигура 29. Разпределение на пациентите по постигнат отговор след първа линия терапия (n=34).

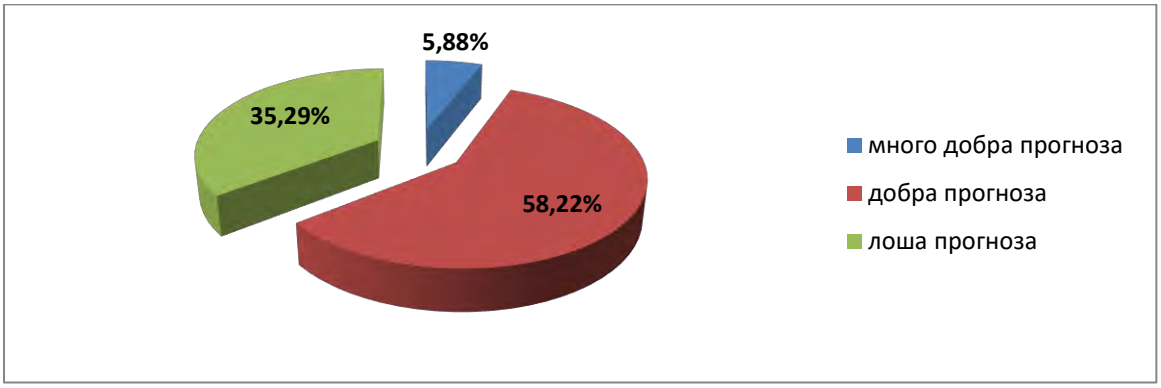
Доказаха се статистически значими разлики между средните нива на витамин D и отговора към лечение – H=13.1, p=0.004 (Фигура 30).



Фигура 30. Серумни нива на витамин D и отговор към първа линия лечение.

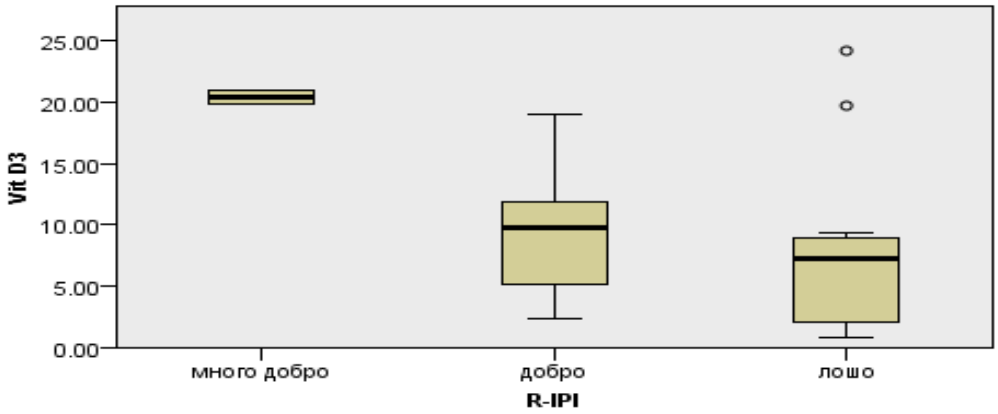
Пациентите с най-ниски средни нива на витамин D имат най-лош отговор към лечението и прогресия на болестта. Най-високо е средното ниво на витамин D при пациентите постигнали парциален отговор. От всички 34 пациенти при 9 (26.5%) се регистрира прогресия на болестта. Втора линия лечение е проведена при петима от тях (55.5%). Трима от пациентите (60.0%) са лекувани със високодозирана ХТ по схема DHAP, постигнат е пълен отговор при един от пациентите, един е с прогресия на болестта и един загубен за проследяване. Един пациент (20.0%) е получил ПХТ по схема MINE и е регистрирана прогресия на болестта. Също един (20.0%) е лекуван с ИХТ по сехма R-GEM и постига пълен отговор. Добавянето на ритуксимаб (анти-CD20 моноклонално антитяло) към химиотерапевтичният режим CHOP (R-CHOP) доведе до значително подобрение на преживяемостта на пациентите с НХЛ-DLBCL. Това постави под въпрос и полезността от по-рано изполваният международния прогностичен индекс (International Prognostic Index - IPI). Това доведе до създаване на ревизиран R-IPI (Revised International Prognostic Index). При всички 34 пациенти бе изчислен R-IPI, според който се различват 3 различни прогностични групи, група с много добра прогноза (4-годишна

преживяемост без прогресия [PFS] 94%, обща преживяемост [OS] 94%), добра прогноза (4-годишна PFS 80%, OS 79%) и с лоша прогноза (4 годишна PFS 53%, OS 55%). Разпределението на всички 34 пациенти взависимост от R-IPI е представено на фигура 31.



Фигура 31. Разпределение на пациентите според прогностична система R-IPI (n=34).

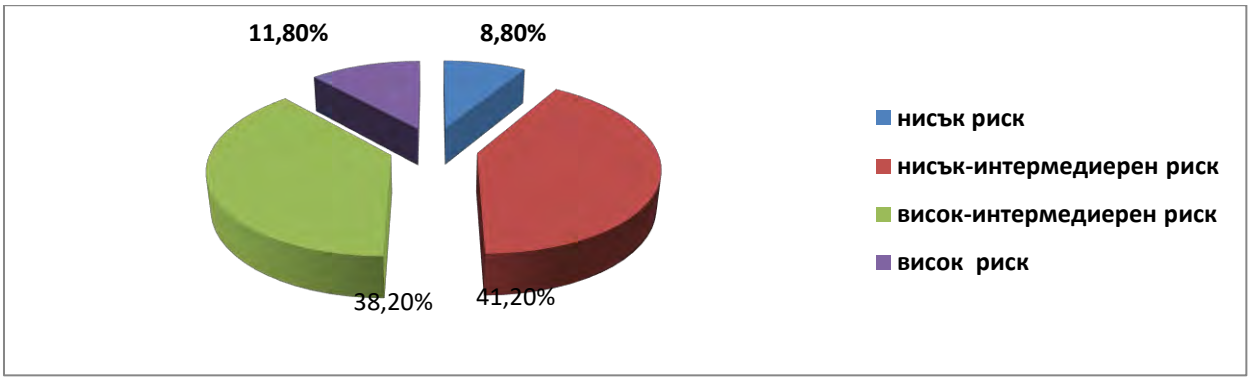
Доказаха се статистически значими разлики между средните нива на витамин D и категориите според R-IPI – H=6.5, p=0.038 (Фигура 32).



Фигура 32. Серумни нива на на витамин D и категории според R-IPI.

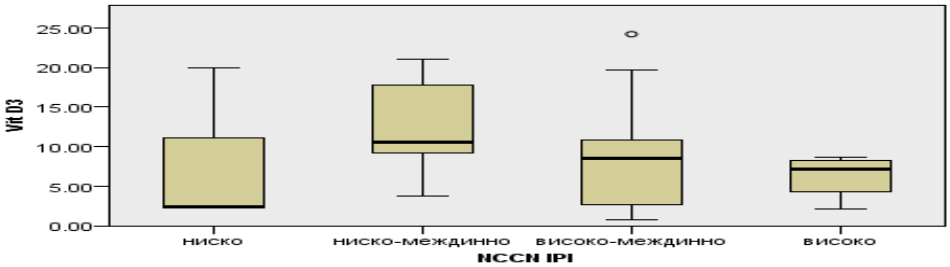
Средните нива на витамин D при пациентите с много добра прогноза според R-IPI са статистически значимо по-високи от средните нива на витамин D на пациентите с добра и лоша прогноза според R-IPI. Също така, в сравнение с IPI, NCCN-IPI (National Comprehensive Cancer Network-

International Prognostic Index) по-добре отразява разликата в общата преживяемост между пациентите от ниските с тези които попадат във високорисковата подгрупа (5-годишна обща преживяемост [ОС]: 96% срещу 33%), отколкото с IPI (5-годишна ОС: 90% срещу 54%). Прив всичките 34 пациентите бе изчислен NCCN-IPI, резултатите са представени на фигура 33.



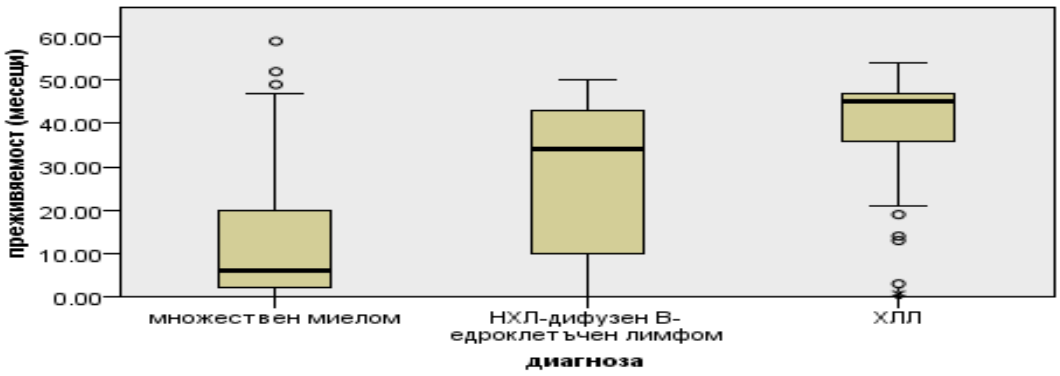
Фигура 33. Разпределение на пациентите според прогностична система NCCN-IPI (n=34).

Според NCCN-IPI най-висок е относителният дял на пациентите с нисък-интермедирен риск 41.2% (n=14) и на тези с висок-интермедиерен риск 38.2% (n=13). Най-малък е процентът на пациенти с нисък риск, 8.8%. Не се установиха статистически значима разлика между отделните категории пациенти стратифицирани според NCCN IPI и средното ниво на витамин D в тези групи – H=5.3, p=0.154 (Фигура 34).



Фигура 34. Серумни нива на витамин D и категории според NCCN IPI.

Пациентите с множествен миелом са с най-ниска преживяемост (в месеци) в сравнение с останалите две диагнози –W=54.6, df=3, p=0.000 (Фигура 35).



Фигура 35. Междугрупови сравнения по променливата преживяемост.

Обобщение:

1. Не се доказаха статистически значими разлики между средните нива на витамин D и отговора към първа линия терапия при пациентите с ММ.
2. Не се доказа достоверна разлика между средните нива на витамин D и отговора към лечение и при пациентите с ХЛЛ.
3. Доказаха се статистически значими разлики между средните нива на витамин D и отговора към лечение при пациентите с НХЛ- DLBCL. Пациентите с най-ниски средни нива на витамин D имат най-лош отговор към лечението.
4. Средните нива на витамин D при пациентите с много добра прогноза според R-IPI са статистически значимо по-високи от средните нива на витамин D при пациентите с добра или лоша прогноза според R-IPI.
5. Не се установи статистически значима разлика между отделните категории пациенти стратифицирани според NCCN IPI и средното ниво на витамин D в тези групи пациенти с НХЛ- DLBCL.

ОБСЪЖДАНЕ

В настоящата част, дискусията на нашите резултати ще следва последователно дефицитът на витамин D при трите групи пациенти с НХЛ (ММ, ХЛЛ и НХЛ-DLBCL) които са обект на нашето проучване със сравнителен анализ на данните от различните публикувани литературни данни, както и на връзките между нивото на витамин D с основните демографски, лабораторни, терапевтични и прогностични фактори при всяка една нозологична единица.

Дефицит на витамин D и множествен миелом

Не са много и проучванията за нивото на витамин D при пациенти с множествен миелом. В проучване на Badros и сътр., включващо 100 новодиагностицирани пациенти с ММ се установява че 40% от пациентите са имали дефицит на витамин D (серумни нива на витамин D ≤ 36 нмол/л), 35% са били с недостатъчност на витамин D, (нива на витамин D от 36–75 нмол/л) и само при 25% от изследваните пациенти са регистрирани нива на витамин D в опитималните граници.В друго проучване с 31 пациент с ММ и средна възраст от 63,7 ± 10,5(49-90) на участниците се установява нормално ниво на витамин D само при един пациент (3,2%), недостатъчност на витамин D отново при само един пациент (3,2%) и дефицит при останалите изследвани пациенти (29/31, 93,5%). В това проучване са изключени пациентите с хронична бъбречна неостатъчност, пациенти с антиконвулсивна терапия, както и пациентите приемащи заместваща терапия с витамин D. В проучване проведено за 5 годишен период в Mayo Clinic при 148 пациента с ММ е установен дефицит на витамин D с ниво на витамин D под 20нг/мл при 24% от изследваните пациенти. Wang и сътр. в проучване при 111 пациенти с ММ установяват дефицит/недостатъчност при 58% от изследваните, като ниво под 20нг/мл е регитрирано при 42% от пациентите а недостатъчност на витамин D с ниво

на витамин D между 20 и 29.9 нг/мл при 165 от пациентите. В друго проучване включващо 6675 пациента с ММ се установява по-ниско средно ниво на витамин D при пациентите от черната раса 21.8 нг/мл сравнено с пациентите от бялата раса 28.6 нг/мл; p<0.0001). При изследване на нивото на витамин D при новодиагностицрани пациети с ММ в Австралия, в проучване включващо 41 пациент се установява дефицит при 27% от пациентите. В проучване проведено в Германия при 83 пациента с ММ се установява оптимално ниво само при 13.3% от изследваните пациенти, при 32.5 % нивото на витамин D е било под 10 нг/мл , а 54.1% от пациентите са имали серумно ниво на витамин D от 10 до 30 нг/мл. Сравнено с данните от малкото проучвания в световен мащаб за нивото на витамин D и ММ в нашето проучване установихме най-висок процент на дефицит на витамин D. При нито един пациент не се регистрира опитимално ниво на витамин D, един пациент е с недостатъчност на витамин D, серумно ниво между 20-30 нг/мл, докато останалите 36 пациенти са с дефицит на витамин D (ниво на витамин D под 20 нг/мл). Тежък дефицит на витамин D (ниво на витамин D < 10нг/мл) се регистрира при 81 % от пациентите. В нито едно от проучванията включително и в нашето проучване не се намира статистически значима разлика в серумните нива на витамин D и пола на изследваните пациенти. Отново в нито едно от проучванията не се наблюдава сезонна вариация в нивото на витамин D. При нашата кохорта пациенти с ММ не се наблюдава достоверна разлика в нивото на витамин D и възрастта. Единствено средните стойности на пациентите във възрастова група от 69 г. до 78 г. (4.1±3.4 нг/мл) са значимо по-ниски от тези в групата от 59 г. до 68 г. (9.4±7.2 нг/мл). Yellapragada и сътр. пак установяват значителна положителна корелация (ρ = 0,166; p <0,0001) между нивата на витамин D и възрастта при поставяне на диагнозата. Ние не установихме и статистически значима разлика между средните стойности на серумните нива на витамин D и клиничните стадии на

болестта по стадиращата система на Durie § Salmon както и клиничния стадий определен по ISS. Обратно на нашите резултати Drake и Alvin установяват че честотата на дефицит на витамин D (дефинирано като серумно ниво на 25-хидроксивитамин D < 20 нг/мл (50 мнмол/л) се увеличава успоредно с по-високия стадий съгласно ISS стадиращата система, т.е. пациентите в напреднала фаза на заболяването имат по-често и по-тежък дефицит на витамин D. Alvin установява че пациентите с дефицит на витамин D имат по-високи стойности на показателите за активност и бъбречно ангажиране при ММ: CRP, креатинин, както и по-ниско ниво на албумин. В нашата кохорта на пациенти с ММ не се установи статистически значима връзка между медианата на нивото на витамин D с нито един от показателите от ПКК както и основните показатели за активност на болестта (СУЕ, CRP, LDH и β2mg). В нито едно от изборените по-горе проучвания не е доказана зависимост между нивото на витамин D и степените на костна увреда/миеломната костна болест. Такава корелация не се установи и в нашето проучване. Установихме че преживяемостта на пациентите диагностицирани с костна болест (10.3±8.8 мес.) е два пъти по-малка от тези без наличие на болестта (24.2±20.7 мес.). Nath и сътр. установяват статистически значима разлика между пациентите с дефицит на витамин D и тези с нормално ниво на витамин D по отношение на честотата на полиневропатия на фон на активно лечение. При пациентите с нормално ниво на витамин D се установява по-малък процент на полиневропатия (моторна + сензорна). В нашата кохорта пациенти с ММ средните нива на витамин D в групата на пациентите постигнали пълен отговор след първа линия терапия е в границата между 10 и 20 нг/мл, докато при всички останали групи пациенти постигнали по-малък от пълен отговор той се движи в границите на тежък дефицит, под 10 нг/мл. Въпреки това не се установиха статистически значими разлики между средните нива на витамин D и отговора към първа линия терапия. В

нито едно от публикуваните проучвания не е търсена връзка между нивото на витамин D, вида на лечение и постигнатия отговор. Единствено Yellapragada и сътр. съобщават за разлика в средната обща преживяемост при пациенти от бялата раса в зависимост от наличието или не на дефицит на витамин D. Средната ОП е била 2,71 години (2,18-3,47; n = 273) при пациентите с дефицит на витамин D срещу 3,87 години (3,59-4,42; n = 885) при пациентите с нормално ниво на витамин D и бяла раса.

Дефицит на витамин D и хронична лимфоцитна левкемия

За първи път Shanafelt и сътр. докзават, че дефицитът на витамин D е независим рисков фактор при ХЛЛ. В проучването са включени 390 пациента с диагноза ХЛЛ, нивото на витамин D е изследвано средно до 2.5 месеци след поставянето на диагнозата. Средното ниво на витамин D в изследваната кохорта е било 30.6±10.7 нг/мл. За сравнение медианата на стойностите на витамин D в нашата кохората е 15.9±13.6 нг/мл. В проучването на Shanafelt 9 пациенти (2,3%) са имали тежък дефицит на витамин D (10 нг/мл), 110 (28.2%) имат лек до умерен дефицит (10-24 нг/мл) и 271 (69.5%) са имали серумни нива на витамин D в оптимални граници (25-80 нг/мл). От всички пациенти 30,5% са били с недостатъчност на витамин D. В друго проучване проведно от Molica и сътр. в Италия върху кохорта от 137 пациента с ХЛЛ се установява средно ниво на витамин D от 13.5 нг/мл. При 41 от пациентите (31,5%) е регистриран тежък дефицит на витамин D (<10 нг/мл), 66 (50.7%) са имали лек до умерен дефицит на витамин D (10–24 нг/мл) и 23 (17,6%) са имали ниво на витамин D в референтните граници (25–80 нг/мл). Общо 82,3% от изследваните пациенти са били с недостатъчност на витамин D. Друго проучване с по-малък брой на пациенти, 13 пациенти с ХЛЛ, проведено в Полша съобщава за доста по-голям дефицит на витамин D. Само при 1 пациент е измерено ниво на витамин D в оптимални граници (30-80 нг/мл),

при 7 е установен лек дефицит на витамин D, при 4 умерен дефицит и при 1 пациент е установен тежък дефицит. Обобщено при повече от 90% от пациентите в изследванаата кохорта е установено серумно ниво на витамин D под оптималните граници. Средното ниво на витамин D е било 18.6±7 нг/мл (от 7.6 до 33.5 нг/мл). Резултатите от това проучване са подобни на резултатите в изследваната от нас кохорта. Друго проучване проведено в Пакистан включващо 60 пациенти с ХЛЛ установява недостатъчност на витамин D при 34 пациенти (56,7%), докато останалите 26 пациенти (43,3%) са имали оптимално ниво на витамин D. Aref и сътр. пак изследват нивото на витамин D при 75 пациенти с ХЛЛ. Медианата на нивото на витамин D е била 16.1(6.6–31.0 нг/мл). При 12 от пациентите е установен дефицит на витамин D (16%), при 42 е регистрирана недостатъчност на витамин D (56%) и при 21 от пациентите нивото на витамин D е било в оптималните граници. За разлика от проучването на Molica и сътр. в което се установява че жените имат значително по-ниски нива на витамин D, в нашата кохорта пациенти с ХЛЛ не се доказа статистически значима разлика между серумните нива на витамин D при мъжете (15.4±6.8 нг/мл) от тези при жените (13.6±9.3 нг/мл). В нито едно от изборените проучвания, както и в нашето проучване не се наблюдава достоверна разлика и по възрастови групи. Доказа се статистически значима разлика между средните стойности на серумните нива на витамин D и клиничния стадий на болестта определен по Rai. При двойките сравнения между категориите, статистически значима разлика на серумните нива на витамин D се наблюдава между клиничен стадий I и II както и между клиничен стадий I и IV. Също така се намери и статистически значима разлика между средните стойности на серумните нива на витамин D и клиничния стадий на болестта определен по стадиращата система на Binet. При двойките сравнения между категориите, статистически значима разлика на серумните нива на витамин

D се наблюдава между клиничен стадий А и В както и между клиничен стадий А и С. Единствено в нашето проучване, както и в проучването на Aref се установява зависимост между нивото на витамин D и клиничният стадий по Binet. Aref и сътр. също така установяват корелация между нивото на витамин D и експресията на CD 38 и ZAP 70. Пациентите с по-ниско ниво на витамин D са имали по-висок клиничен стадий определен по стадийната система на Binet както и по-висока експресия на CD 38 и ZAP 70. Shanafelt и сътр. съобщават протипоположни резултати: връзка между нивото на витамин D и експресията на CD38, ZAP-70, CD49d - няма. Използвайки теста на Spearmen в нашата кохората доказахме липсва на сигнификантна асоциация между нивото на витамин D и нивото на хемоглобина (Spearmen's pho=0.24, p=0.173), такава липсва и при сравнение на нивото на витамин D с тромбоцитите (Spearmen's pho=0.30,p=0.090) и със СУЕ (Spearmen's pho=-0.19,p=0.301). Доказа се сигнификантна асоциация между нивото на витамин D и левкоцитния брой (Spearmen's pho=-0.55,p=0.001), а именно пациентите с по-висок левкоцитен брой имат по-ниско серумно ниво на витамин D. Също така се доказа и статистически занчима корелация и с основните показатели за активност на болестта, пациентите с по-високо ниво на LDH (Spearmen's pho=-0.43,p=0.014) и β2mg (Spearmen's pho=-0.45,p=0.009) имат по-ниски нива на витамин D. Molica и сътр. не установяват статистически значима връзка между нивото на витамин D и стадия, LDH както и с β2mg. Parveen и сътр. не установяват корелационни зависимости на нивото на витамин D и хематологичните показатели (хемоглобин, левкоцити и тромбоцити). Противоположни са и резултатите за установената от нас отрицателна между нивото на вит D и LDH и липсата на такава в същото проучване на Parveen и сътр. В нашата кохорта от общо 32 пациенти от които при 15 пациенти не е започнато лечение заради липсата на критерии за започване на активна терапия а при другите 17 е започната ИХТ/ПХТ, не доказахме

достоверна разлика между средните нива на витамин D и отговора към лечението. Въпреки факта, че само 17,6% от пациентската кохорта в изследването на Molica и сътр. имат серумни нива на витамин D в оптималния диапазон, след средно време за проследяване от 39месеца (диапазон, 2–120 месеца) 51 пациенти (39,2%) са имали нужда от започване на лечение. При стратифицирането на тази група пациенти в зависимост от нивото на витамин D в три групи (с тежък дефицит, лек/умерен дефицит и група с оптимално ниво на витамин D) се установява сигнификатна разлика във времето до започване на лечение (time to first treatment TFT). Пациентите с тежък дефицит на витамин D са имали най-кратка продължителност на времето до започване на лечение. В опита да се намери нивото на витамин D което най-добре да разделя пациентите имащи нужда от започване на лечение, от тези без нужда от терапия, се установява, че пациентите с ниво на витамин D под 13,5 нг/мл имат средно време до започване на лечението от 60 месеца, докато медианата на времето до започване на лечението при пациентите с ниво на витамин D над 13,5 нг/мл не е била достигната. Корелациите на вит D с останалите негативни предиктори за „старта“ (TFT) на лечението: по-нисък брой на тромбоцити, по-висока лимфоцитоза в периферната кръв, експресия на ZAP-70 >20%, както и липсата на мутация на тежките вериги на имуноглобулините все още са в етап на проучвания. Остава се с впечатление от данните на Shanafelt и сътр. при 390 пациента, че пациентите с недостатъчност на витамин D имат по-кратко време до започване на лечение както и по-кратка обща преживяемост (ОП).

Дефицит на витамин D и НХЛ-DLBCL

Не са много проучванията, които да търсят корелация между нивото на витамин D с риска от развитие на НХЛ-DLBCL както и изхода от лечението. В проспективно проучване Hohaus и сътр. изследват серумното

ниво на витамин D при 155 новодиагностицирани пациенти с агресивни форми на НХЛ, от които 128 са били с хистологично верифицирана диагноза НХЛ-DLBCL, NOS. Серумните нива на витамин D са били измервани преди започване на ИХТ, аналогично на нашия подход при кохорта от 34 пациента с НХЛ- DLBCL. Средното серумно ниво на витамин D е било 14 нг/мл (диапазон: < 7–101 нг/мл), медианата на стойностите на витамин D в нашата кохорта пациенти е 8.9±8.2 нг/мл, с една отдалечена стойност във високите нива, като отчетената максимална стойност е 24.2 нг/мл. Hohaus и сътр. установяват дефицит на витамин D при 105 (67%) пациента (ниво на витамин D < 20нг/мл), недостатъчност (ниво на витамин D 20–29 нг/мл) при 32 пациенти (21%) и оптимални стойности на витамин D (ниво на витамин D ≥ 30–100 нг/мл) са регистрирани при само 18 пациенти (12%). В друго проучване при 359 пациента с НХЛ- DLBCL (RICOVER-60 trial) е установено средно серумно ниво на витамин D, приблизително еднакво до средното ниво на витамин D в нашата кохорта от 9.2нг/мл (4,0 – 61,9 нг/мл). При 193(54%) от пациентите е установен дефицит на витамин D (под 10 нг/мл), 165(46%) от пациентите са имали недостатъчност на витамин D (10 до 30 нг/мл) и само при един пациент е регистрирано нормално ниво на витамин D (30 до 100 нг/мл). Резултатите от това проучване са близки с резулатите от нашата кохорта пациенти. При всички 34 пациента с новодиагностициран НХЛ-DLBCL ние регистрирахме серумно ниво под оптималното (< 30 нг/мл). При двама пациента (5.9%) установихме недостатъчност на витамин D, серумно ниво между 20-30 нг/мл, докато всички останали пациенти са с дефицит на витамин D (ниво на витамин D под 20 нг/мл). Тежък дефицит на витамин D (ниво на витамин D < 10 нг/мл) се регистрира при 32.30% от пациентите. При търсене на корелации с някои от антропометричните показатели, както и с клинико лабораторните изследвания на пациентите, Hohaus и сътр. установяват статистически значими разлики между

серумното ниво на витамин D и перформанс статуса: при ECOG PS ≥ 2 са регистрирани по-ниски нива на витамин D. Пациентите с наднормено тегло (телесна маса индекс > 25 кг/м2), с „В“ симптоми, албумин < 4г/л, хемоглобин под 10 g/dL и повишено LDH са имали и по-ниски стойности на витамин D. Освен това те отчитат и значителна сезонна вараиация в нивото на витамин D, най-ниските нива са регистрирани след зимния период а най-високите - след летния период. Не се съобщава за статистически значима разлика в нивото на витамин D по пол, възраст и стадий. В нашето проучване също не се доказа статистически значима разлика между серумните нива на витамин D при мъжете и жените и различните възрастовите групи. Не установихме и статистически значима разлика между средните стойности на серумните нива на витамин D и клиничния стадий на болестта по Ann Arbor стадийната система. Въпреки, че , доказахме по-ниски средни серумни нива на витамин D при пациентите с налична „В“ симптоматика в сравнение с липса на такава, разликата не достигна статистическа значимост. При нашите пациентите с НХЛ-DLBCL при търсене на корелация на витамин D с основните показатели от ПКК се установи липса на сигнификантна асоциация с нивото на хемоглобина, левкоцитния и тромбоцитния брой. При търсене на корелация с основните показатели за активност на болестта установихме липса на сигнификантна асоциация и между нивото на витамин D и СУЕ както и с β2mg. Единствено значима отрицателна корелация се доказа с нивото на LDH. При търсене на корелация между нивата на витамин D с линиите на терапия, отговора към лечението и прогностичните индекси при пациентите с НХЛ-дифузен В-едроклетъчен лимфом установихме значими разлики между нивата на витамин D и отговора към лечение - пациентите с най-ниски нива на витамин D имат най-лош отговор към лечението и бърза прогресия на болестта. Обратно – пациентите с много добра прогноза според R-IPI имат по-високи нива на

витамин D. Не се установи статистически значима разлика между отделните категории пациенти стратифицирани според NCCN IPI и средното ниво на витамин D. Подобни са данните на Altmann върху 359 пациенти с DLBCL лекувани с R-CHOP, където се съобщават по-лоши резултати при пациентите с дефицит на витамин D. In vitro опитни постановки предполагат, че нарушената медиирана от ритуксимаб клетъчна токсичност е асоцирана с ниски нива на витамин D. Това е потвърдено в проучването RICOVER-60 на Bittenbring и сътр., където се установява, че пациентите с ниво на витамин D < 8 нг/мл, лекувани с R-CHOP, имат 59% 3 годишна свободна от събития преживяемост (EFS) vs нива над > 8 нг/мл с 79% 3 годишната EFS. Подобни са данните и по отношение на отношение на 3 годишна общата преживяемост (OS): 70% при ниво на витамин D < 8 нг/мл и 82% при ниво над 8 нг/мл. Има данни, подобни на установените от нас за корелация между нивото на витамин D и IPI. В проучването на Hohaus и съавт. по време на проучването 116 пациента са получили натоварваща и впоследствие подържаща терапия с витамин D по 25.000 IU/седмично, това е довело до нормализиране на серумното ниво на витамин D при 56% процента от пациентите. Проучването също доказва, че ниските нива на витамин D (под < 20 нг/мл) са свързани с полоша преживяемост свободна от събития (EFS) при пациентите лекувани с R-CHOP. Установява се, че пациентите при които е постигнато нормализиране на нивото на витамин D до края на проучването имат по-добра EFS. С оглед изясняване на значението на дефицита на витамин D при пациентите лекувани с или без ритуксимаб Bittenbring и сътр. базирайки се на данните за основния механизъм на действие на Rituximab а именно ADCC (антитяло зависимата клетъчно-медиирана цитотоксичност) изследва въздействието му върху 8 осем здрави пациенти с дефицит на витамин D (8.4 $\pm$ 3.0 нг/мл) преди и след заместваща терапия с витамин D. В изследването използва тест за освобождаване на LDH и

CD20 Daudi клетъчна линия. Един от участниците не е постигнал нормализиране на нивото на витамин D и е бил изключен от анализа. Останалите 7 участници в изследването са постигнали нормализиране на нивото на витамин D след заместващата терапия (40.6 ± 13.6 нг/мл). При всичките е установено значително повишена RMCC (ритуксимаб медиирана цитотоксичност). В кохорта от 983 новодиагностицирани пациенти с НХЛ се доказва, че 44% от пациентите са с недостатъчни нива на витамин D. След стратифициране на пациентите по IPI и след реализиране на терапията, при пациентите с недостатъчност на витамин D е установена по-ниска ОП. ([25-хидроксивитамин D нива < 25 нг/мл]).

ИЗВОДИ ПРОИЗТИЧАЩИ ОТ НАСТОЯЩИЯ ТРУД

Изводи:

1. Пациентите с малигнени хемопатии в лицето на индолетните и агресивни лимфопролиферативни и плазмоклетъчни неоплазии имат значимо по-ниски нива в сравнение със здравата популация за съответната възраст и пол.
2. Ниското ниво на витамин D е допълнителен патогенетичен фактор, който съучаства и модулира клиничната манифестация, рисковия профил и терапетичния отговор при лимфопролиферативните и плазмоклетъчни неоплазии.
3. Честота на дефицита на витамин D и неговата тежест (< 10 нг/мл), са най-изявени при пациенти с мултиплен миелом, но без да показват линейна зависимост с клиничния стадий, показателите за активност, костните увреди при заболяването и терапевтичния отговор.
4. При пациенти с хронична лимфоцитна левкемия нивата на витамин D корелират, както с клиничния стадий и по двете системи на Rai и Binet, така и с показателите за активност на заболяването - високия левкоцитен брой, ЛДХ и β2 -микроглобулин.
5. При пациентите с агресивните дифхузни В-едроклетъчни лимфоми най-чест е умерения дефицит на витамин D (10 до 20 нг/мл), който корелира с рисковия профил на пациентите по R-IPI и незадоволителен терапевтичен отговор.

VII. ОСНОВНИ ПРИНОСИ НА НАСТОЯЩИЯ ТРУД

С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР

1. За първи път в България е проведено изследване на серумното ниво на витамин D при новодиагностицирани пациенти с хронични лимфопролиферативни и плазмоклетъчни заболявания. (множествен миелом, хронична лимфоцитна левкемия и дифузен В-едроклетъчен лимфом).
2. На базата на широк панел показатели за заболяванията, вкл отношението към терапевтичния отговор, е доказано патогенетичното съучастние на вит D във формиране обема на малигнения клон, респективно клиничния стадия и манифестация.

С ПОТВЪРДИТЕЛЕН И ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР

1. Потвърдена е значимата честота на пациенти с дефицит/недостатъчност на витамин D при хроничната лимфолевкоза, дифузния В-едроклетъчен лимфом и мултипления миелом в сравнение със здрави контроли.
2. Установена е корелационна зависимост между серумното ниво на витамин D със стадия на заболяванията, рисковия профил, основните показатели за активност на процеса и органните усложнения.
3. На базата на изследването се препоръчва включването на витамин D в основните химиотерапевтични режими, нормализиране на неговото ниво в терапевтичната стратегия при горните заболявания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенезата на малигнените хемопатии е един изключително сложен взаимосвързан и съподчинен процес, който стартира и се осъществява на клетъчно хумурално ниво с поредица от генетични събития, патологична сигнализация, включването на адхезионни молекули, интегрини, интерлевкини, хормони, локални медиатори, металопротеинази, растежни и местни фактори. Патологичният процес изцяло променя клетъчната биология, като създава малигнен клон с абсолютно биологично превъзходство и практическо безсмъртие. Сред разнообразието от патогенетични фактори не можем да пренебрегнем и хормоноподобното съучастие на витамин D. Въпреки, че данните в специализираната литература са учудващо нееднозначни, противоречиви и дори спекулативни, оформя се мнение, че ниското ниво на витамин D води до промяна в клиничната манифестация и отговора към лечение при малигнените лимфопролиферативни и плазмоклетъчни заболявания. Неслучайно в съвременните хематологични ръководства нормализирането на нивото на витамин D е успоредна линия на поведение в цялостната терапевтична стратегия.

ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Гръкланов В., Ст. Горанов, Е. Спасов, Ж. Грудева-Попова, Т. Денева-Койчева. Профилактика с витамин Д при неходжкинови лимфоми - мит или още една реална възможност? Превантивна медицина VII, 2019, 1(15);31-33.
2. Гръкланов В, Денева-Койчева Т. Витамин Д, потенциално модифицируем рисков и терапевтичен фактор при ХЛЛ? Хематология 1-2/2019, том LV 2019;69-73.
3. Гръкланов В., Горанов Ст., Денева-Койчева Т . Дали дифузният В-едроклетъчен лимфом е D-лимфом? Хематология 1-2/2019, том LV 2019;74-78.
4. Graklanov V., Popov V., Raycheva R. Serum levels of vitamin D in patients with multiple myeloma, Folia Medica, под печат.

БЛАГОДАРНОСТИ

Бих искал да изразя своята благодарност към хора,

с помощта на които настоящият труд се превърна в реалност