

Souhrn

Úvod: Jedním z hlavních trendů u chronické lymfocytární leukemie (CLL) se v posledních letech stalo hledání nových prognostických faktorů umožňujících zpřesnit prognózu, a předpovědět tak klinický průběh onemocnění již v době stanovení diagnózy s možností načasování a přizpůsobení intenzity léčby individuálnímu riziku nemocného. *Cíle práce:* Cílem naší práce bylo zhodnocení prognostického významu vybraných ukazatelů apoptózy a angiogeneze a jejich vztahu ke klasickým a novým prognostickým faktorům a ke klinickému průběhu CLL. *Pacienti a metodiky:* Byly měřeny sérové koncentrace tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α), transformujícího růstového faktoru beta-1 (TGF- β 1) a fibroblastového růstového faktoru-2 (FGF-2) metodou ELISA a exprese receptoru typu II pro TGF- β (TGF β RII) a receptoru typu 2 pro FGF-2 (FGFR2) průtokovou cytometrií na lymfocytech periferní krve u 75 neléčených pacientů s CLL (47 mužů a 28 žen, medián věku 65 let, rozmezí 38-82 let). *Výsledky:* Sérové koncentrace TNF- α byly významně vyšší u nemocných s CLL v porovnání s kontrolní skupinou ($p < 0,0001$) a byly spojeny s nepříznivou prognózou: významně vyšší TNF- α měli nemocní s vysokým rizikem dle Raie v porovnání s nemocnými s nízkým i středním rizikem ($p = 0,0008$, resp. $p = 0,0097$), nemocní s vysokou hodnotou sérového beta 2-mikroglobulinu ($p = 0,045$), masivní lymfadenopatií ($p = 0,0083$), nemutovanými geny pro variabilní části těžkých řetězců imunoglobulinů ($p = 0,041$) a nepříznivými cytogenetickými aberacemi ($p = 0,0014$). Nemocní s progredující CLL měli významně vyšší hodnoty TNF- α než nemocní se stabilním průběhem ($p = 0,0009$) a období do zahájení léčby bylo významně kratší u pacientů s vyššími koncentracemi TNF- α ($p = 0,0049$). Zvýšené koncentrace TGF- β 1 byly naopak spojeny s příznivou prognózou: významně vyšší TGF- β 1 byl zjištěn u nemocných s nízkým rizikem dle Raie v porovnání s vysokým rizikem ($p = 0,011$), u nemocných bez masivní lymfadenopatie ($p = 0,041$), s mutovanými IgVH geny ($p = 0,012$) a negativitou ZAP-70 (zeta-asociovaný protein o 70 kilodaltonech) ($p = 0,044$). Nemocní s progredující chorobou měli významně nižší TGF- β 1 než nemocní se stabilním onemocněním ($p = 0,0014$). Období do zahájení léčby bylo významně delší u nemocných s vyšším TGF- β 1 ($p = 0,016$). U nemocných s vysokým rizikem dle Raie v porovnání s nemocnými s nízkým rizikem byla zjištěna významně nižší exprese TGF β RII ($p = 0,022$). Významně vyšší sérové koncentrace FGF-2 měli nemocní s CLL oproti kontrolní skupině ($p < 0,0001$). Exprese FGFR2 byla významně nižší u nemocných s CLL ve srovnání s kontrolní skupinou ($p = 0,042$). Prognostický význam FGF-2 ani exprese FGFR2 nebyl prokázán. Statisticky významnými a nezávislými prognostickými faktory pro celkové přežití byly zvýšené sérové koncentrace TNF- α a masivní lymfadenopatie (hodnocená ultrasonografickým vyšetřením, UZ) ($p = 0,036$, resp. $p = 0,047$). *Závěry:* Vyšší sérové koncentrace TNF- α jsou v našem souboru nepříznivým ukazatelem, naopak vyšší koncentrace TGF- β 1 značí prognózu příznivou. Další výzkum TNF- α a TGF- β 1 je cenný také z léčebného hlediska, neboť signální dráhy těchto cytokinů by se mohly stát terapeutickým cílem u nemocných s CLL. Nízká exprese TGF β RII by u pokročilých stádií mohla přispívat k odolnosti na anti-proliferaci

působení TGF- β a horší prognóze. Masivní lymfadenopatie je negativním ukazatelem, k její detekci je vhodné zavedení UZ vyšetření do rutinní praxe.