



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **85312** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/53 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 08012	(72) Винахідник(и): Іщенко Ксенія Борисівна (UA), Чистяков Роман Сергійович (UA), Шлопов Валерій Геннадійович (UA), Волос Лілія Іванівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 25.06.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.11.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.11.2013, Бюл.№ 21	(73) Власник(и): ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ГОРЬКОГО, пр. Ілліча, 16, м. Донецьк-3, 83003 (UA)

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЦИДИВУ УРОТЕЛІАЛЬНОГО РАКУ ВЕРХНІХ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ У СЕЧОВИЙ МІХУР ПІСЛЯ РАДИКАЛЬНОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування рецидиву уротеліального раку верхніх сечовивідних шляхів у сечовий міхур після радикального хірургічного лікування здійснюють шляхом дослідження гістологічних препаратів операційного матеріалу пухлини, забарвлених гематоксилином і еозином та моноклональними антитілами до цитокератинів Ki-67. При цьому додатково гістологічні препарати забарвлюють моноклональними антитілами до CK7, після чого сканують автоматичним або ручним способом всю площу зрізу тканини пухлини і при наявності у просвіті лімфатичних і/або кровоносних судин пухлинних клітин, що експресують CK7+ і Ki-67+, прогнозують рецидив уротеліального раку в сечовий міхур.

UA 85312 U

Спосіб належить до медицини, а саме до онкології, урології й патологічної анатомії, і може бути використаний для об'єктивної оцінки прогнозування рецидивів у сечовий міхур у хворих на уротеліальний рак верхніх сечовивідних шляхів після радикального хірургічного лікування.

Однією з важливих проблем сучасної онкоурології є рецидиви в сечовий міхур у хворих на уротеліальний рак верхніх сечовивідних шляхів після радикального хірургічного лікування. Уротеліальні карциноми ниркової миски мають тенденцію до частого розвитку незвичайних морфологічних ознак і метастатичних феноменів, які дослідники пропонують враховувати при діагностиці та прогнозі [1].

Відомий спосіб прогнозування рецидивів у сечовий міхур у хворих на рак ниркової миски та сечоводу після радикального хірургічного лікування, що включає визначення глибини інвазії та ступінь диференціювання раку [2]. На думку авторів, до найбільш істотних факторів прогнозу уротеліальних пухлин верхніх сечовивідних шляхів відносять локалізацію, розмір, стадію і ступінь диференціювання пухлини. Ці прогностичні чинники відповідно до сучасних рекомендацій дозволяють виділити хворих з високим ризиком рецидивування і рекомендувати їм протирецидивне лікування. Крім того, пропонується враховувати мітотичний й апоптотичний індекс як незалежні прогностичні фактори [3].

Відомий спосіб прогнозування рецидивів у хворих на уротеліальний рак верхніх сечовивідних шляхів залежно від гістологічного типу пухлини [4].

Недоліками обох способів є суб'єктивізм дослідження, що знижує точність прогнозування.

Відомий спосіб прогнозування рецидивів у сечовий міхур у хворих на рак ниркової миски і сечоводу після радикального хірургічного лікування, вибраний як найближчий аналог, при якому прогнозують рецидиви у сечовий міхур у хворих на рак ниркової миски та сечоводу після радикального хірургічного лікування шляхом дослідження гістологічних препаратів операційного матеріалу пухлини, забарвлених гематоксиліном і еозином та моноклональними антитілами до Ki-67, виготовляють серійні гістологічні препарати, фарбують їх і оцінюють індекси проліферації Ki-67 пухлинних клітин біоптату не менш ніж у п'ятнадцяти полях зору, визначають їх мінімальне, максимальне і середнє значення, розраховують показник, за яким визначають прогноз [5].

Однак відсутність об'єктивних морфологічних характеристик, які безпосередньо вказують на біологічну активність пухлинних клітин, і обмежена п'ятнадцятьма полями зору площа дослідження пухлинної тканини знижують точність прогнозування.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалення способу прогнозування рецидивів в сечовий міхур у хворих на рак ниркової миски та сечоводу після радикального хірургічного лікування, в якому забезпечується підвищення точності діагностики за рахунок збільшення площі досліджуваної тканини пухлини і додаткового імуногістохімічного типування моноклональними антитілами.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі прогнозування рецидиву уротеліального раку верхніх сечовивідних шляхів у сечовий міхур після радикального хірургічного лікування шляхом дослідження гістологічних препаратів операційного матеріалу пухлини, забарвлених гематоксиліном і еозином та моноклональними антитілами до цитокератинів Ki-67, згідно з корисною моделлю, додатково гістологічні препарати забарвлюють моноклональними антитілами до CK7, після чого сканують автоматичним або ручним способом всю площу зрізу тканини пухлини і при наявності у просвіті лімфатичних і/або кровоносних судин пухлинних клітин, що експресують CK7+ і Ki-67+, прогнозують рецидив уротеліального раку в сечовий міхур.

Спосіб здійснюють наступним чином.

Після виконання радикальної хірургічної операції і видалення уротеліальної пухлини верхніх сечовивідних шляхів виготовляють гістологічні зрізи. Гістологічні препарати депарафінують, забарвлюють гематоксиліном та еозином і моноклональними антитілами до CK7 і Ki-67, потім сканують автоматичним або ручним способом всю площу зрізу тканини пухлини і мікроскопічним методом виявляють наявність у просвіті лімфатичних і/або кровоносних судин пухлинних клітин, що експресують CK7+ і Ki-67+. За відсутності в просвіті судин пухлинних клітин прогнозують відсутність рецидивів у сечовий міхур. За наявності в просвіті лімфатичних і/або кровоносних судин пухлинних клітин, що експресують CK7+ і Ki-67+, прогнозують наявність найближчих рецидивів уротеліального раку в сечовий міхур.

Спосіб заснований на ретроспективному дослідженні 69 спостережень хворих на уротеліальний рак ниркової миски і сечоводу після радикальної хірургічної операції і видалення уротеліальної пухлини верхніх сечовивідних шляхів у терміни від 1 року до 10 років.

Приклад № 1

Хворий Б., 69 років, знаходився на лікуванні у відділенні урології Донецького протипухлинного центру (ДОПЦ) в період з 07.10.2006 р. по 29.10.2006 р. (історія хвороби № 10399). Скарги при госпіталізації на біль в лівій поперековій області, макрогематурію, загальну слабкість.

5 Вважає себе хворим протягом року, коли вперше зазначив домішки крові в сечі. Стан погіршився в останні 3 доби. При УЗД виявлено утворення лівої ниркової миски.

Наявність в анамнезі туберкульозу, СНІДу, вірусних гепатитів, венеричних захворювань, черевного тифу, глистів заперечує. Гемотрансфузій не було. Сліду не медичних ін'єкцій немає.

10 При об'єктивному обстеженні нирки не пальпуються. Область їх безболісна. Симптом поколювання позитивний зліва. У легенях перкуторно-легеневий звук, аускультативно - везикулярне дихання. ЧДД - 18 за хв. ЧСС - 80 за хв. АТ-140/80 мм рт ст. Випорожнення у нормі.

Група крові - А (II) Rh позитивна. Загальний аналіз крові: Ер - 4,8 т/л, Нв - 149 г/л, Л - 7,6 г/л, ШОЕ - 20. Загальний аналіз сечі: щільність 1020, Ер - 5-6 в п/з. Л - 2-4 в п/з. Коагулограма - норма. Сечовина - 10,0 ммоль/л, креатинін - 0,11 ммоль/л.

15 За даними комп'ютерної томографії у лівій нирці в середньому сегменті визначається новоутворення з нерівними контурами, неоднорідної структури, розмірами 7,3×6,7×5,3 см, що розповсюджується в порожнинну систему нирки і здавлює її. У правій нирці кіста верхнього полюса до 4 см. Сечовий міхур без особливостей. Оглядовий знімок легенів без особливостей.

Клінічний діагноз: злоякісне новоутворення нирково-мискової області зліва.

20 08.10.06: виконана операція: радикальна нефруретероектомія зліва. Післяопераційний період з боку рани гладкий, отримувач відповідний курс терапії в повному обсязі. Випишується під спостереження в уролога (хірурга) за місцем проживання.

Патологоанатомічний діагноз (№ 61763-90): перехідно-клітинний рак нирки низького ступеня диференціювання.

25 Проведено додаткове морфологічне дослідження. Виготовлені серійні гістологічні препарати, пофарбовані гематоксиліном і еозином і виконано імуногістохімічне типування з моноклональними антитілами до CK7 і до Ki-67. Після чого ручним способом мікроскопічно здійснили сканування всієї площі зрізу тканини пухлини на предмет пошуку в просвіті лімфатичних і кровоносних судин пухлинних клітин, що експресують CK7 + і Ki-67 +. Пухлинних клітин не виявлено. Зроблено прогноз про відсутність рецидивів у сечовий міхур в післяопераційному періоді.

30 Оглянутий онкологом в ДОПЦ: - через 3 місяці, через 1 рік, 3 роки і 5 років При УЗД області нирок, сечового міхура, КТ заочеревинного простору ознак рецидиву пухлинного росту не виявлено.

35 Приклад № 2

Хворий С., 49 років, перебував на лікуванні у відділенні урології Донецького обласного протипухлинного центру в період з 10.02.2012-22.02.2012 року (історія хвороби № 85997). Поступив ургентно.

40 При надходженні скарги на болі в лівій поперековій області, прискорене сечовипускання, макрогематурію. Вважає себе хворим протягом 10 днів, після того як відзначив наявність крові в сечі. У 2003 році травма лівої нирки, субкапсулярна гематома лівої нирки. Наявність в анамнезі життя туберкульозу, СНІДу, вірусних гепатитів, венеричних, захворювань, черевного тифу, глистів заперечує. Гемотрансфузій не було. Сліду не медичних ін'єкцій немає. Алергія на новокаїн, пеніцилін, препарати йоду.

45 При об'єктивному обстеженні зазначено: в легенях перкуторно-легеневий звук, аускультативно-везикулярне дихання. Нирки не пальпуються, область їх болюча зліва. Симптом поколювання позитивний зліва. Група крові - АВ (IV) Rh позитивна. Загальний аналіз крові: Ер - 4,98 т/л, Нв - 133 г/л, Л - 8 г/л, ШОЕ - 27. Загальний аналіз сечі: щільність 1019, Ер-од в п/з. Л - од в п/з. Коагулограма - норма. Сечовина - 6,2 ммоль/л, креатинін - 99 мкмоль/л. ПСА - 0,362 нг/мл. RW-05/02/13 негативна.

50 За даними УЗД і комп'ютерної томографії нирки звичайної форми розташування. В області лівої ниркової миски визначається новоутворення округлої форми розмірами 6,4×7,0 см.

За даними рентгенологічного обстеження 08.02.12: в обох легень патології не виявлено.

За даними ренографії від 18.12.12: секреторно-екскреторна функція нирок не порушена.

55 11.02.13: виконана операція: Радикальна нефруретероектомія з адреналектомією зліва. Післяопераційний період з боку рани гладкий, отримав курс хіміотерапії в повному обсязі.

Клінічний діагноз: пухлина лівої ниркової миски T2N0M0.

Гістологічне заключення: № 10678-10701 від 16.02.2012: Перехідно-клітинний рак низького ступеня диференціювання. Наднирник і лімфатичні вузли без пухлинного росту.

Проведено додаткове морфологічне дослідження. Виготовлені серійні гістологічні препарати, пофарбовані гематоксиліном і еозином, і виконано імуногістохімічне типування з моноклональними антитілами до CK7 і до Ki-67. Після чого ручним способом мікроскопічно здійснили сканування всієї площі зрізу тканини пухлини на предмет пошуку в просвіті

5

лімфатичних і кровоносних судин пухлинних клітин, що експресують CK7+ і Ki-67+. У просвіті трьох лімфатичних судин пухлинної тканини і в просвіті двох вен основи сосочків відмічено наявність комплексів низькодиференційованого перехідно-клітинного раку. Великі вогнища некрозу і крововиливів.

10

Зроблено прогноз про високий рівень ймовірності рецидиву пухлини в післяопераційному періоді. Оглянутий онкологом в ДОПЦ: - через 3 місяці відмічено наявність пухлинного росту в стінці сечового міхура. Через 6 місяців - виявлено поодинокі метастази в нижній частці лівої і правої легені.

15

Пропонований спосіб дозволяє підвищити надійність морфологічного діагнозу і прогнозу рецидивів в сечовий міхур у хворих на рак ниркової миски і сечоводу після радикального хірургічного лікування, адекватність вибору подальшої лікувальної тактики, що відповідає вимогам сучасної патоморфології та онкоурології.

Джерела інформації:

20

1. Perez-Montiel D: et al. High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. // Modern Pathology.-2006. - № 19. - S. 494-503.

2. Nita G. et al. Prognostic factors in laser treatment of upper urinary tract urothelial tumours // J Med Life.-2012. - Vol. 5, N1. - P. 33-8.

25

3. Murta C.B. et al. Analysis of the clinicopathological characteristics of patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma // Clinics.-2008. - Vol. 63. - P. 223-8.

4. Mahul B.A. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications // Modern Pathology.-2009. - Vol. 22. - P. 96-S118.

30

5. Патент 2275636 C1, RU, МПК G01N 33/53. Способ прогнозирования рецидивов в мочево́й пу́зырь у больных раком почечной лоханки и мочеточника после радикального хирургического лечения / Аль-Шукри Сальман Хасунович (RU), Рыбакова Марина Григорьевна (RU), Козлов Владимир Викторович (RU), Корнеев Игорь Алексеевич (RU) - № 2004136366/15; Заявлено 14.12.2004; Оpubл. 20.08.2006.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

35

Спосіб прогнозування рецидиву уротеліального раку верхніх сечовивідних шляхів у сечовий міхур після радикального хірургічного лікування шляхом дослідження гістологічних препаратів операційного матеріалу пухлини, забарвлених гематоксиліном і еозином та моноклональними антитілами до цитокератинів Ki-67, який **відрізняється** тим, що додатково гістологічні препарати забарвлюють моноклональними антитілами до CK7, після чого сканують автоматичним або ручним способом всю площу зрізу тканини пухлини і при наявності у просвіті лімфатичних і/або кровоносних судин пухлинних клітин, що експресують CK7+ і Ki-67+, прогнозують рецидив уротеліального раку в сечовий міхур.

40

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601