



УКРАЇНА

(19) UA (11) 36759 (13) A

(51) B 6 A61B10/00, G01N33/48

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ НАСЛІДКІВ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ РАКУ ШЛУНКА

(21) 2000020612

(22) 04.02.2000

(24) 16.04.2001

(33) UA

(46) 16.04.2001, Бюл. № 3, 2001 р.

(72) Хворостенко Михайло Іванович, Сембер
Марія Василівна, Мусієнко Анатолій Петрович,
Хворостенко Юлія Михайлівна

(73) ХВОРОСТЕНКО МИХАЙЛО ІВАНОВИЧ,
СЕМБЕР МАРІЯ ВАСИЛІВНА, МУСІЄНКО
АНАТОЛІЙ ПЕТРОВИЧ, ХВОРОСТЕНКО ЮЛІЯ
МИХАЙЛІВНА

(57) Спосіб прогнозування наслідків комбінованого лікування раку шлунка шляхом морфометричної оцінки клітин строми пухлини перед та після опромінення, який **відрізняється** тим, що по різниці кількості нейтрофілів, еозинофілів, плазматичних клітин, лімфоцитів, зрілих фібробластів та фіб्रोцитів в центрі та на периферії сполученої тканини пухлини перед та після опромінення вираховують коефіцієнт зміни кількості клітин строми пухлину за формулою

$$K = \frac{K_1 + K_2 + K_3 + K_4 + K_5 + K_6 + K_7 + K_8 + K_9 + K_{10}}{t},$$

де K - коефіцієнт зміни кількості клітин строми пухлини;

K₁, K₂ - різниця кількості клітин на ділянках сполученої тканини навкруг пухлинних клітин в центрі та на периферії;

K₃, K₄ - різниця кількості клітин в грануляційній тканині в центрі та на периферії;

K₅, K₆ - різниця кількості клітин в ділянках сполученої переважно лімфоїдної інфільтрації в центрі та на периферії;

K₇, K₈ - різниця кількості клітин переважно плазматичної інфільтрації в центрі та на периферії;

K₉, K₁₀ - різниця клітин на фіброзно-рубцевих ділянках грануляційної тканини в центрі та на периферії;

t - час від початку опромінення до операції, та при значенні K на рівні 4,27 та більше в разі добре диференційованої аденокарциноми, при K на рівні 6,07 та більше в разі малодиференційованої аденокарциноми та при значенні K на рівні 2,38 та більше в разі персеподібноклітинного раку прогнозують тривалість життя хворого більше ніж 3 роки.

Винахід відноситься до медицини, зокрема до онкології і може бути використаний в патологічній анатомії.

Відомий спосіб прогнозування перебігу запального процесу шляхом дослідження біопсій і оперативно видалених органів та визначення коефіцієнту зміни кількості клітин визначеного типу, які приймають участь у запаленні [Автандилов Г.Г., Яблучанский Н. И., Губенко В. Г.. Системная стереометрия в изучении патологического процесса.- М.: Медицина, 1981,-192 стр.]

Однак цей «спосіб забезпечує контроль за змінами морфометричних даних, які відображають хід лікувального процесу та можливість регулювання запальних реакцій у окремих індивідумів, допомагає розпізнати особливості захворювання, але не дозволяє урахувати фактор часу.

В основу винаходу поставлено задачу створити спосіб прогнозування наслідків комбінованого лікування раку шлунку шляхом морфометричної

оцінки клітин строми пухлини перед та після опромінення з подальшим вираховуванням коефіцієнту зміни кількості клітин строми пухлини, що забезпечить можливість прогнозувати по величині коефіцієнту тривалість життя хворого після проведеного комбінованого лікування, яка є абсолютним критерієм його ефективності.

Поставлена задача досягається тим, що у хворого перед та після опромінення визначають кількість нейтрофілів, еозинофілів, плазматичних клітин, лімфоцитів, зрілих фібробластів, фіб्रोцитів строми пухлини та по різниці їх кількості в центрі та на периферії сполученої тканини навкруг пухлини вираховують коефіцієнт зміни кількості клітин строми пухлини (K) за формулою

$$K = \frac{K_1 + K_2 + K_3 + K_4 + K_5 + K_6 + K_7 + K_8 + K_9 + K_{10}}{t}$$

(13) A

(11) 36759

(19) UA

K_1, K_2 - різниця кількості клітин на ділянках сполученої тканини навкруги пухлинних клітин в центрі та на периферії;

K_3, K_4 - різниця кількості клітин в грануляційній тканині в центрі та на периферії;

K_5, K_6 - різниця кількості клітин в ділянках сполученої переважно лімфоїдної інфільтрації в центрі та на периферії;

K_7, K_8 - різниця кількості клітин переважно плазматичної інфільтрації в центрі та на периферії;

K_9, K_{10} - різниця клітин на фіброзно-рубцових ділянках грануляційної тканини в центрі та на периферії;

t - час від початку опромінення до операції - 48 днів, та при значенні K на рівні 4,27 та більше в разі добредиференційованої аденокарциноми, при K на рівні 6,07 та більше в разі малодиференційованої аденокарциноми та при значенні K на рівні 2,38 та більше в разі перстеновидноклітинного раку прогнозують тривалість життя хворого більше ніж 3 роки.

Спосіб здійснюється таким чином.

У хворого перед та після проведення курсу передопераційного опромінення, яке виконують у вибраному режимі на протязі 48 днів, здійснюють біопсію центральної та периферичної ділянок пухлини. Матеріал фіксують у 10% розчині формаліну, зневоднюють, занурюють у парафін. Зріз тканини, товщиною 5 — 7мм фарбують гематоксилін-еозином, пікрофуксином за методом ван Гізона. На гістологічних препаратах визначають кількість нейтрофілів, еозинофілів, плазматичних клітин, лімфоцитів, зрілих фібробластів та фіброцитів. Потім визначають різницю початкової кількості клітин всіх типів та їх кількості на момент дослідження після опромінення, вираховують коефіцієнт зміни кількості клітин строми (K) за наведеною формулою. За величиною K прогнозують тривалість життя хворого на рак шлунку після проведеного комбінованого лікування.

Спосіб пояснюється прикладами. Приклад 1. Хворий Р. Клінічний діагноз: рак шлунку Т3.

Проведено комбіноване лікування:

1 етап - γ -терапія-повітря-4ГрХЗрвн с.д -70 од. ВДФ == 42Гр(8 фракцій). II етап - оперативне лікування - субтотальна резекція шлунку. Гістологічний висновок: добредиференційована аденокарцинома з проростанням всіх шарів стінки шлунку.

Клітинний склад сполученої тканини пухлини перед початком опромінення був наступний. В ділянках сполученої тканини навкруги пухлинних клітин (центр пухлини): еозинофіли - 4,01, нейтрофіли - 5,18, фіброцити - 12,45, плазматичні клітини - 23,36, зрілі фібробласти - 34,82, лімфоцити - 19,55; (периферія пухлини): еозинофіли - 2,3, фіброцити - 0,8, плазматичні клітини - 55,8, зрілі фібробласти - 28,4, лімфоцити - 12,7.

Ділянка грануляційної тканини (периферія пухлини): еозинофіли - 2,8, нейтрофіли - 1,5, плазматичні клітини - 51,3, зрілі фібробласти - 21,4, лімфоцити - 23,8.

Ділянка лімфоїдної інфільтрації: фіброцити - 0,21, плазматичні клітини - 3,2, зрілі фібробласти - 88.

Ділянка плазматичної інфільтрації: плазматичні клітини - 72,3, зрілі фібробласти - 15,6, лімфоцити - 12,1.

Після проведеного опромінення клітинний склад сполученої тканини був наступний. В ділянках сполученої тканини навкруги пухлинних клітин (центр пухлини): еозинофіли - 8,44, нейтрофіли - 2,11, фіброцити - 15,44, плазматичні клітини - 28,0, зрілі фібробласти - 29,0, лімфоцити - 17,01; (периферія пухлини): еозинофіли - 1,14, фіброцити - 1,57, плазматичні клітини - 37,86, зрілі фібробласти - 27,0, лімфоцити - 28,86.

Ділянка грануляційної тканини (центр пухлини): еозинофіли - 6,25, фіброцити - 0,5, плазматичні клітини - 30,0, зрілі фібробласти - 35,75, лімфоцити - 27,5; (периферія пухлини): еозинофіли - 0,34, нейтрофіли - 0,67, плазматичні клітини - 43,0, зрілі фібробласти - 34,67, лімфоцити - 21,0.

Ділянка лімфоїдної інфільтрації (центр пухлини): плазматичні клітини - 2,0, зрілі фібробласти - 13,5, лімфоцити - 84,5; (периферія пухлини): плазматичні клітини - 2,33, зрілі фібробласти - 9,67, лімфоцити - 88,0.

Фіброзно-рубцева ділянка грануляційної тканини (центр пухлини): фіброцити - 25,66, плазматичні клітини - 18,17, зрілі фібробласти - 43,5, лімфоцити - 12,67.

Для визначення прогнозу тривалості життя хворого після проведеного лікування, згідно кількості клітин усіх типів, визначеної перед та після опромінення, здійснюють розрахунок необхідних показників $K_1 - K_{10}$:

$$K_1 = (8,44-4,01)+(2,11-5,18)+(15,44-12,43)+(28,0-23,36)+(29,0-34,82)+(17,01-15,55)=4,43+(-3,07)+2,99+4,64+(-5,82)+(-2,54)=0,63$$

$$K_2 = (1,14-2,3)+(3,57-0)+(1,57-0,8)+(37,86-55,8)+(27,0-28,4)+(28,86-12,7)=(-1,16)+3,57+0,77+(-17,94)+(-1,4)+16,16=0$$

$$K_3 = 100-0=100$$

$$K_4 = (0,33-2,8)+(0,67-1,5)+(0,33-0)+(43,0-51,3)+(34,67-21,4)+(21,0-23,8)=(-2,55)+(-0,83)+0,33+(-8,3)+13,27+2,8=4,72$$

$$K_5 = 100-0=100$$

$$K_6 = (2,3-3,2)+(0-0,21)+(9,67-7,8)+(88,0-88,0)=(-0,9)+(-0,21)+1,87=0,79$$

$$K_7 = 0$$

$$K_8 = 0-100=(-100)$$

$$K_9 = 100-0=100$$

$$K_{10} = 0$$

Потім розраховують індекс K , згідно наведеної формули:

$$K = \frac{0,63+0+100+4,72+100+0,79+0+(-100)+100+0}{48} = \frac{206,14}{48} = 4,27$$

Висновок: згідно одержаного значення $K=4,27$ для хворого на добредиференційовану аденокарциному шлунку прогноз сприятливий - тривалість життя після проведеного лікування має становити не менше 3 років.

Динамічне спостереження за станом здоров'я хворого Р. здійснювалось на протязі 4 років. Результат позитивний. Прогноз підтвердився, Приклад 2

Хвора Г, Клінічний діагноз: рак шлунку Т3. Проведено комбіноване лікування:

I етап - γ -терапія - повітря - 4ГрХЗрвп = $\Sigma 32$ Гр=71 од ВДФ = 42 Гр(8фракцій);

II етап - оперативне лікування - проксимальна резекція шлунку з резекцією нижньої третини стравоходу.

Гістологічний висновок: малодиференційована аденокарцинома з проростанням всіх шарів стінки шлунку з ураженням абдомінального відділу стравоходу.

Для визначення прогнозу тривалості життя хворої після проведеного лікування, згідно кількості клітин усіх типів, визначеної перед та після опромінення, здійснюють розрахунок необхідних показників $K_1 - K_{10}$ та K :

$$K_1 = (-27,67) + (-17,7) + 21,37 + (-3,0) + 10,67 + 15,83 = -0,8$$

$$K_2 = (-4,667) + (-2,027) + 3,693 + 10,833 + (-3,543) + (-7,625) = -3,336$$

$$K_3 = 100 - 0 = 100$$

$$K_4 = 0 - 100 = -100$$

$$K_5 = 100$$

$$K_6 = (-0,071) + (-0,214) + (1,544) + (-12,571) + 12,598 = 1,286$$

$$K_7 = 0$$

$$K_8 = 0$$

$$K_9 = 100$$

$$K_{10} = 0 - 100 = -100$$

$$K = \frac{(-0,8) + (-3,336) + 100 + (-100) + 100 + 1,286 + 0 + 0 + 100 + (-100)}{48} = \frac{97,15}{48} = 2,02$$

Висновок: згідно одержаного значення $K=2,02$ для хворої на малодиференційовану аденокарциному прогноз несприятливий. Тривалість життя

спрогнозована в межах 1 року. Динамічне спостереження за станом здоров'я хворої Г. підтвердило несприятливий прогноз. Хвора померла через 1 рік.

Запропонований спосіб заснований на результатах дослідження 50 хворих на рак шлунку, які передопераційне опромінення отримували в умовах "жорстокої" гіпоксії, 30 хворих після опромінення на повітрі та 25 хворих, яких було прооперовано без опромінення.

Враховуючи, що абсолютним критерієм ефективності лікування хворих на онкологічні захворювання є виживаність на протязі визначеного строку не менше 3 років, значення коефіцієнту зміни клітин строми пухлини зіставляли з тривалістю життя пролікованого хворого та прогнозували наслідки лікування.

Динамічні спостереження за станом здоров'я хворих, яких було проліковано, показали, що прогноз тривалості їх життя після здійснення комбінованого лікування справдився у 80% осіб.

Таким чином, запропонований спосіб прогнозування наслідків комбінованого лікування раку шлунку є об'єктивним і має досить високу точність. Об'єктивний прогноз дозволить своєчасно удосконалювати післяопераційну терапію, що буде сприяти подовженню життя хворих.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
