



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **44239** (13) **U**
(51) МПК (2009)
G01N 33/50МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУ РАНЬОГО МЕТАСТАЗУВАННЯ ОСТЕОГЕННОЇ САРКОМИ**

1

2

(21) u200903998

(22) 23.04.2009

(24) 25.09.2009

(46) 25.09.2009, Бюл.№ 18, 2009 р.

(72) ЧОРНИЙ ВОЛОДИМИР СЕРГІЙОВИЧ, КОРО-
ВІН СЕРГІЙ ІГОРЕВИЧ, НОВАК ОЛЕНА МИЛО-
СЛАВІВНА, ЮГРІНОВА ЛЮДМИЛА ГРИГОРІВНА,
ДЕДКОВ АНАТОЛІЙ ГРИГОРОВИЧ, ЮГРІНОВ
ОЛЕГ ГРИГОРОВИЧ(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ
ІНСТИТУТ РАКУ"(57) Спосіб прогнозу раннього метастазування
остеогенної саркоми, що включає визначення рів-
ня білкових агентів, який **відрізняється** тим, що як
дослідний матеріал використовують сироватку
венозної крові і за рівнем фактора росту ендоте-
лію судин вище 250pg/ml визначають можливість
раннього метастазування.

Заявка належить до галузі медицини, а саме, до онкології, і може бути використана для поліпшення найближчих і віддалених результатів лікування хворих на остеогенну саркому.

Основні способи лікування хворих на остеогенну саркому зазвичай передбачають прогнозування ефективності передопераційної хіміотерапії на метастазування, що можливо за допомогою систематичного комплексного зіставлення клінічних, рентгенологічних [1], ультразвукових [2] та інших даних протягом передопераційного лікування, а саме: зміна об'єму пухлини; зникнення періостальної реакції; перебудова внутрішньокісткового компоненту пухлини; відмежування від оточуючих тканин чи перебудова та регресія зовнішньокісткового компоненту пухлини. Перевагою цих способів є неінвазивність та можливість оцінки ризику прогресування захворювання ще до операції. Недоліками є необхідність проведення комплексного повторного багаторазового дослідження та аналіз багатьох клінічних, рентгенологічних симптомів на фоні передопераційної хіміотерапії, наявність великої кількості суб'єктивних критеріїв оцінки, які були зазначені вище. Аналізування різноманітності цих симптомів у деяких випадках (65% для хворих зі сприятливим результатом і 69% - для хворих із метастазами) дає змогу оцінити ризик прогресування захворювання після хіміотерапії [1].

За прототип обрано спосіб прогнозу метастазування остеогенної саркоми, суть якого полягає у визначенні специфічних білкових агентів в цитозольній фракції пухлини у вигляді рецепторів до андрогенів методом, заснованим на осадженні гормон-рецепторного комплексу протамін сульфатом. При їх рівні від 10 і вище фмоль/мг білка прогнозують більш раннє гематогенне метастазування остеогенної саркоми незалежно від виду ад'ювантної хіміотерапії в післяопераційному періоді (Пат. №2067761, RU, 6 МПК G01N33/48. Спосіб прогнозу метастазування остеогенної саркоми в легкіях / Онкологический научный центр РАМН. Кушлинский Н.Е., Бассалык Л.С., Соловьев Ю.Н. и др. (RU). - 3. №5017848/14. Заявл. 11.12.91. Оpubл. 10.10.96.).

Позитивним у прототипі є те, що тест на виявлення специфічного білкового агента є кількісним, дозволяє за його рівнем виявляти хворих, у яких хіміотерапія буде неефективною.

Недоліками прототипу є те, що дослідним матеріалом є тканина пухлини, яку отримують інвазивно - шляхом біопсії чи під час оперативного втручання. До того ж тканина пухлини є неоднорідною і тому окремі частини пухлини не будуть свідчити про біологічні властивості всієї пухлини.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб прогнозу раннього метастазування остеогенної саркоми шляхом визначення рівня білкового агента - фактора росту ендотелію

(13) **U**(11) **44239**(19) **UA**

судин у сироватці крові на різних етапах лікування, що дасть можливість завчасно виявляти пацієнтів із загрозою прогресування хвороби та вчасно скорегувати схему подальшого лікування.

Поставлена задача вирішується таким чином:

Забір крові у хворого на остеогенну саркому проводять натще, між 8-10 годинами ранку шляхом венепункції в об'ємі 5мл. Кров відстоюють протягом 15-30хв. при температурі 18-20°C, після чого осаджують формені елементи центрифугуванням при 1000-1500об./хв. упродовж 7хв. Період між забором крові та центрифугуванням не повинен перевищувати 1 год 30хв. Сироватку крові відбирають у пробірку по 1,0мл, яку зберігають закритою при температурі - 22°C до 3-х місяців. Рівень фактору росту ендотелію судин вивчають до проведення спеціального лікування на апараті STATFAX 303+ методом імуноферментного аналізу стандартними тест-системами фірми «DRG» за загальноприйнятою методикою. Дослідження проводять при кімнатній температурі 18-24°C. За підвищенням рівня фактору росту ендотелію судин понад 250pg/ml прогнозують раннє метастазування остеогенної саркоми у легені упродовж першого року спостереження.

Прикладами залежності метастазування остеогенної саркоми від рівня дослідженого білкового агента є витяги з 2-х історій хвороб:

I. Хворий Б., 1985, історія хвороби №3515. Остеосаркома лівої плечової кістки, T2N0M0, IIB стадія, II клінічна група. Патогістологічний висновок №9578579-07 від 04.2007р.: остеогенна саркома.

До лікування у хворого шляхом пункції кубітальної вени забирали 5мл венозної крові та відділили сироватку. Кров відстоювали, після чого осаджували формені елементи центрифугуванням при 1500об./хв. упродовж 7хв. Сироватку крові відбирали у пробірку по 1,0мл, яку зберігали закритою. Рівень фактору росту ендотелію судин, який вивчали до курсів лікування на апараті STATFAX 303+ методом імуноферментного аналізу стандартними тест-системами фірми «DRG», він становив 250pg/ml, що у п'ять разів перевищувало норму.

З 24.04.2007р. розпочато лікування. Проведено курс передопераційної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії, що складався з цисплатину у дозі 120мг/м², доксорубіцину - 75мг/м². Але пухлина швидко прогресувала і 26.07.2007р. була проведена операція - резекція плечової кістки та видалення пухлини. Залишкова доля життєздатної пухлини після операції склала 23±0,1%.

Вдруге рівень фактору росту ендотелію судин у сироватці крові визначили після проведеного лікування. Забір крові у хворого проводили натще, о 9 год. ранку, і після відстоювання та центрифугування методом імуноферментного аналізу визначили рівень вказаного фактору, який знизився, але залишався удвічі вищим за норму - 93,7pg/ml. Через 10 місяців від початку лікування на фоні поліхіміотерапії (сумарно - 14 курсів) виник рецидив та розвинулись двосторонні метастази пухлини у легені. 14.02.2008 року хворому Б. виконана міжлопатково-грудна ампутація зліва.

II. Хворий Н., 1988р.н., історія хвороби №7474. Остеосаркома правої стегнової кістки, T2N0M0, IIB стадія, II клінічна група. Патогістологічний висновок №2917/07 від 10.09.2007 року: остеогенна саркома.

До лікування рівень фактору росту ендотелію судин у сироватці крові визначили після забору 5мл крові, подальшого її відстоювання та центрифугування на 1500 обертах на хвилину методом імуноферментного аналізу. Його рівень становив 19,1pg/ml.

З 13.09.2007р. розпочато лікування. Проведено 3 курси передопераційної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії: цисплатин у дозі 120мг/м², доксорубіцин - 75мг/м². 13.12.2007р. проведена операція - резекція стегнової кістки, ендопротезування колінного суглоба. Залишкова доля життєздатної пухлини паренхіми у гістопрепараті склала 0±0,1%. Після операції хворий Н. отримав 4 курси хіміотерапії.

Вдруге рівень фактору росту ендотелію судин у сироватці крові методом імуноферментного аналізу визначили після лікування за вищевказаною методикою. Сироватку крові, набрану у пробірку, до моменту дослідження зберігали закритою при температурі -22°C протягом одного місяця. Рівень досліджуваного фактора залишався у нормі - 18,5pg/ml. За весь період спостереження клініко-рентгенологічних ознак прогресування хвороби не виявлено.

За заявленою методикою проведено обстеження 10 хворих на остеогенну саркому з IIB стадією захворювання. Медіана фактору росту ендотелію судин у цілому в групі до лікування складала 85,8pg/ml, а після проведеного лікування - 21,5pg/ml (норма - 46,9pg/ml). У разі розвитку метастазів медіана рівня фактору росту ендотелію судин до лікування дорівнювала 250,0pg/ml, після хіміотерапії - 53,0pg/ml, а у хворих без метастазів вона становила відповідно - 52,7 та 22,7pg/ml (табл.1).

Таблиця 1

№	Рівень фактору росту ендотелію судин, pg/ml	Метастази	Медіана, pg/ml
1.	19,1	-	52,7
2.	52,7	-	
3.	56,8	-	
4.	21,9	-	
5.	24,6	-	
6.	149,1	-	
7.	121,7	-	250,0
8.	114,7	+	
9.	321,6	+	
10.	250,0	+	

Джерела інформації:

1. Критерии эффективности предоперационной химиотерапии остеосаркомы. Роль лучевых методов / Г.Н. Мачак, А.Б. Лукьянченко, Б.И. Долгушин и др. // Вопросы онкологии. - 2005. - №3. - С.45-47.

2. Пат. №32182, UA, 6 МПК А61В8/00. Спосіб визначення ефективності курсу хіміотерапії остеогенної саркоми / Український науково-дослідний інститут онкології та радіології. В.Л. Кобись, Т.С. Головка, І.М. Дикан, Г.І. Климнюк. (UA). - З. №98127083. Заявл. 31.12.98. Опубл. 15.12.00.

3. Пат. №2067761, RU, 6МПК G01N33/48. Способ прогноза метастазирования остеогенной саркомы в легкие / Онкологический научный центр РАМН. Н.Е. Кушлинский, Л.С. Бассалык, Ю.Н. Соловьев и др. (RU). - З. №5017848/14. Заявл. 11.12.91. Опубл. 10.10.96. (прототип).