



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59422 (13) U  
(51) МПК (2011.01)  
A61B 10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГНОЗУ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ НА НЕХОДЖКІНСЬКІ В-КЛІТИННІ ЛІМФОМИ ІЗ МАЛИХ ЛІМФОЦИТІВ**

1

2

(21) u201014154

(22) 29.11.2010

(24) 10.05.2011

(46) 10.05.2011, Бюл.№ 9, 2011 р.

(72) КРЯЧОК ІРИНА АНАТОЛІЇВНА, АЛЕКСИК ОЛЕНА МИХАЙЛІВНА, МАРТИНЧИК АРІНА ВАЛЕРІЇВНА, ГУБАРЕВА ГАННА ОЛЕКСАНДРІВНА, ТИТОРЕНКО ІРИНА БОРИСІВНА, СИВАК ЛЮБОВ АНДРІЇВНА, КОВАЛЕВСЬКА ЛАРИСА МИКОЛАЇВНА, БЕРДОВА ГАННА ГРИГОРІВНА, ШЛАПАЦЬКА ЛАРИСА МИКОЛАЇВНА, СИДОРЕНКО СВІТЛАНА ПАВЛІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ, ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ОНКОЛОГІЇ І

РАДІОБІОЛОГІЇ ІМ. Р.Є. КАВЕЦЬКОГО НАН УКРАЇНИ

(57) Спосіб визначення прогнозу перебігу захворювання у хворих на неходжкінські В-клітинні лімфоми із малих лімфоцитів, що включає визначення міжнародного прогностичного індексу (вік хворого, рівень лактатдегідрогенази, загальний стан хворого, стадія захворювання та кількість екстранодальних уражень), який відрізняється тим, що додатково у хворих групи високого ризику за допомогою імуногістохімічного дослідження визначають рівень експресії РК СβII і, при високому рівні експресії цього білка в більш як 75 % клітин, прогнозують сприятливий перебіг захворювання.

Корисна модель належить до медицини, а саме - до онкології, і може бути використана при прогнозуванні перебігу захворювання у хворих на неходжкінські В-клітинні лімфоми із малих лімфоцитів.

Неходжкінські В-клітинні лімфоми із малих лімфоцитів - це гетерогенна група злоякісних лімфопроліферативних пухлин, які відрізняються за біологічними властивостями, морфологічною будовою, клінічними проявами, відповіддю на терапію і прогнозом. П'ятирічна виживаність хворих на неходжкінські лімфоми, яка, за даними різних авторів становить 15-80%, є важливим показником результатів лікування та прогнозу перебігу захворювання [1].

Незважаючи на значні досягнення в лікуванні хворих цієї групи, пошук показників, що визначають прогноз, залишається актуальним. Для прогнозування перебігу захворювання у хворих на неходжкінські В-клітинні лімфоми із малих лімфоцитів вивчають практичне значення клінічних факторів (симптомів інтоксикації, вихідного рівня гемоглобіну, рівня лактатдегідрогенази в крові) [2], морфологічні характеристики (розмір клітин, ступінь інвазії капсули лімфатичного вузла) [3]. Багато уваги приділяється вивченню прогностичного значення експресії протеїнкінази СβII (РК СβII) [4].

Згідно результатам досліджень найвищий рівень експресії РК СβII відмічається при хронічному лімфолейкозі/В-клітинних лімфомах із малих лімфоцитів [5]. Даний показник майже втричі перевищує рівень експресії в нормальній лімфоїдній тканині [6]. Однак прогностичне значення рівня експресії РК СβII при даній патології залишалося дискусійним питанням.

За прототип обрано спосіб визначення прогнозу перебігу захворювання у хворих на неходжкінські В-клітинні лімфоми із малих лімфоцитів за допомогою визначення міжнародного прогностичного індексу (МПІ), який включає: вік хворого, рівень лактатдегідрогенази, загальний стан хворого, стадію захворювання та кількість екстранодальних уражень [Nicolaidis C. Prognostic Factors in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas /C. Nicolaidis, S. Dimou, N. Pavlidis // The Oncologist. - 1998. - Vol. 3. - P. 189-197], за яким факторами несприятливого прогнозу вважаються вік понад 60 років, підвищений рівень лактатдегідрогенази, що визначається при біохімічному аналізі венозної крові, статус за шкалою ECOG 2-4, стадії захворювання III - IV та більше одного екстранодального ураження. При наявності трьох і більше факторів несприятливого прогнозу, хворий належить до групи ви-

UA (11) 59422 (13) U

сокого ризику, а при наявності двох і менше - до групи низького ризику.

Позитивним у прототипі є можливість прогнозувати несприятливий перебіг захворювання на неходжкінські В-клітинні лімфоми із малих лімфоцитів до початку терапії, економічність та зручність використання способу.

Недоліком прототипу є неможливість прогнозувати перебіг захворювання для усіх хворих на неходжкінські В-клітинні лімфоми із малих лімфоцитів групи високого ризику.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб визначення прогнозу перебігу захворювання у хворих на неходжкінські В-клітинні лімфоми із малих лімфоцитів шляхом додаткового визначення рівня експресії РК<sup>СβII</sup>, що дасть можливість прогнозувати перебіг захворювання всередині цієї групи.

Поставлена задача вирішується таким чином:

Хворим на неходжкінські В-клітинні лімфоми із малих лімфоцитів визначають вік, рівень лактатдегідрогенази, загальний стан, стадію захворювання, кількість екстранодальних уражень згідно з рекомендаціями визначення МПІ. У пацієнтів віком до 60 років, задовільним загальним станом, I-II стадією захворювання, наявністю одного екстранодального ураження або їх відсутністю додатково на парафінових блоках біопсійного матеріалу, на основі якого встановлено діагноз неходжкінської В-клітинної лімфоми з малих лімфоцитів, проводять імуногістохімічне дослідження, за допомогою якого визначають рівень експресії РК<sup>СβII</sup> (визначення рівня експресії РК<sup>СβI</sup> проводилося на базі Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.Є. Кавецького Національної Академії Наук України). При високому рівні експресії РК<sup>СβII</sup> в більш як 75 % клітин прогнозують сприятливий перебіг захворювання. При негативній реакції, або при низькому рівні експресії РК<sup>СβII</sup> у менш як 75 % пухлинних клітин у хворих на неходжкінські В-клітинні лімфоми з малих лімфоцитів групи високого ризику прогнозують несприятливий перебіг захворювання, що передбачає інтенсифікацію хіміотерапії шляхом збільшення доз, кількості хіміопрепаратів чи зменшення інтервалів між курсами хіміотерапії.

Перевагами даного способу прогнозування відповіді на терапію є можливість виділити підгрупу пацієнтів зі сприятливим перебігом захворювання в групі високого ризику згідно з критеріями МШ.

Прикладами конкретного використання способу є витяги з 3-х історій хвороби:

I. Хворий Р-х, 1948 р. н., історія хвороби № 2464.

Поступив у відділення системних пухлинних захворювань Інституту онкології АМН України (нині Національний інститут раку) в кінці квітня 2000 р. зі скаргами на слабкість, збільшені пахових, аксілярних лімфатичних вузлів. При первинній діагностиці визначали збільшені аксілярні, пахові лімфатичні вузли, ураження кісткового мозку. 5.05.2000 р. проведено ексцизійну біопсію аксілярного лімфатичного вузла праворуч і на основі патогістоло-

гічного дослідження біопсійного матеріалу встановлено діагноз: неходжкінська В-клітинна лімфома з малих лімфоцитів, стадія IVA з ураженням аксілярних, пахових лімфатичних вузлів, кісткового мозку, кл. гр. 2. Патогістологічне заключення № 7134-38/00 від 13.05.2000 - неходжкінська В-клітинна лімфома із малих лімфоцитів. За МПІ у хворого наявні 3 фактори несприятливого прогнозу (підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, IV стадія захворювання, статус за шкалою ECOG 2), отже, пацієнт належить до групи високого ризику.

Додатково на парафінових блоках, виготовлених з біопсійного матеріалу надключичних лімфатичних вузлів ліворуч, проведено імуногістохімічне дослідження для визначення експресії РК<sup>СβII</sup>. Високий рівень експресії цього ферменту спостерігався в 96% клітин. Таким чином, у хворого можна прогнозувати сприятливий перебіг захворювання.

З приводу неходжкінської В-клітинної лімфоми з малих лімфоцитів, стадія IVA хворому проведено 5 курсів поліхіміотерапії та променеву терапію на підключично-аксілярні лімфатичні вузли. Останній курс закінчено 02.06.2000 р. Протягом 3 років хворий знаходився під спостереженням, ознак прогресування захворювання не відмічалось, що підтверджує сприятливий перебіг захворювання неходжкінської В-клітинної лімфоми із малих лімфоцитів у даного хворого.

II. Хворий В-а, 1931 р. н., історія хвороби № 3729

Поступив у відділення системних пухлинних захворювань Інституту онкології АМН України (нині Національний інститут раку) у червні 1992 р. зі скаргами на збільшення аксілярних, шийно-надключичних, пахових лімфатичних вузлів. При об'єктивному огляді визначали збільшені шийно-надключичні, аксілярні, пахові лімфатичні вузли, ураження кісткового мозку. 5.06.1992 р. проведено біопсію аксілярного лімфатичного вузла і на основі патогістологічного дослідження біопсійного матеріалу встановлено діагноз: неходжкінська В-клітинна лімфома із малих лімфоцитів, стадія IVA з ураженням аксілярних, пахових, шийно-надключичних лімфатичних вузлів, кісткового мозку, кл. гр. 2. Патогістологічне заключення № 07882-885/92 від 10.06.1992 - неходжкінська В-клітинна лімфома із малих лімфоцитів. За МПІ у хворого наявні 3 фактори несприятливого прогнозу (IV стадія захворювання, вік >60 років, статус за шкалою ECOG 2). Отже, пацієнт належить до групи високого ризику.

Додатково на парафінових блоках, виготовлених з матеріалу біопсії аксілярного лімфатичного вузла праворуч, проведено імуногістохімічне дослідження для визначення рівня експресії РК<sup>СβII</sup>. Високий рівень експресії відмічався в 85% клітин. Отже, у хворого можна прогнозувати сприятливий перебіг захворювання.

З приводу неходжкінської В-клітинної лімфоми з малих лімфоцитів, стадія IVA проведено 6 курсів поліхіміотерапії, більше ніж через 1 рік зареєстровано рецидив захворювання, тривалість життя з моменту установлення діагнозу склала 7 років, що підтверджує сприятливий перебіг неходжкінської

В-клітинної лімфоми із малих лімфоцитів у даного хворого.

III. Хвора К-о, 1953 р. н., історія хвороби № 567

Поступила у відділення системних пухлинних захворювань Інституту онкології АМН України (нині Національний інститут раку) у червні 2003 р. зі скаргами на збільшені шийно-надключичні, аксиллярні, пахово-здухвинні лімфатичні вузли. Проведено біопсію шийного лімфатичного вузла ліворуч і на основі патогістологічного дослідження біопсійного матеріалу встановлено діагноз: неходжкінська В-клітинна лімфома із малих лімфоцитів, ст. IVA з ураженням аксиллярних, пахових, шийно-надключичних, пахово-здухвинних лімфатичних вузлів, кісткового мозку, заочеревинних, л/в середостіння, кл. гр. 2. Патогістологічне заключення № 15421-2/2003 від 12.07.2003 - неходжкінська В-клітинна лімфома із малих лімфоцитів. За МПІ у хворої наявні 3 фактори несприятливого прогнозу (IV стадія захворювання, статус за шкалою ECOG 2, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові), отже, пацієнтка належить до групи високого ризику.

Додатково на парафінових блоках, виготовлених з біопсійного матеріалу, проведено імуногістохімічне дослідження для визначення рівня експресії РК<sup>СβII</sup>, що не виявило експресії цього ферменту. Отже, у хворої можна прогнозувати несприятливий перебіг захворювання.

З приводу неходжкінської В-клітинної лімфоми із малих лімфоцитів, стадія IVA проведено 2 курси поліхіміотерапії, останній курс лікування закінчила у жовтні 2003 року. У листопаді 2003 року (тобто через 4 місяці після встановлення діагнозу) у хворої зареєстровано прогресію захворювання, що підтверджує несприятливий перебіг захворювання.

Отже, визначення рівня експресії РК<sup>СβII</sup> у хворих на неходжкінські В-клітинні лімфоми із малих лімфоцитів, дає можливість прогнозувати сприятливий перебіг захворювання у хворих із

групи високого ризику при високому рівні експресії РК<sup>СβII</sup> в більш як 75% клітин, що дозволяє проводити менш інтенсивну хіміотерапію першої лінії і продовжити безрецидивну виживаність таких хворих.

Джерела інформації

1. Сивак Л.А. Прогностичне значення клініко-гематологічних та імунологічних показників при неходжкінських злоякісних лімфомах із зрілих (периферичних) В-клітин : дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.07 / Сивак Л.А. -СПб., 2009. - 120 с.

2. Prognostic factors influencing survival in patients with B-cell small lymphocytic lymphoma / M. Nola, S.Z. Pavletic, D.D. Weisenburger [et al.] // Am. J. Hematol. - 2004. - Vol. 77, № 1. - P. 31-35.

3. Small lymphocytic lymphoma: a clinicopathologic analysis of 268 cases / J. Ben-Ezra, J.S. Burke, W.G. Swartz, M.D. Brownell [et al.] // The Blood. - 1989. -Vol. 73, №2.-P. 579-587.

4. Prognostic significance of Bax protein expression in diffuse aggressive non Hodgkin's lymphoma / R.D. Gacoyne, M. Krajewska, S. Krajewski, J.M. Connors, J.C. Reed // Blood. - 1997. - Vol. 90, № 8. - P. 3173-3178.

5. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia cells is regulated by overexpressed active protein kinase C $\beta$  / S.T. Abrams, T.Lakum, K. Lin [et al.] // The Blood. - 2007. - Vol. 109, № 3. - P.1193-1201.

6. Retrospective analysis of protein kinase C-beta (PKC- $\beta$ ) expression in lymphoid malignancies and its association with survival in diffuse large B-cell lymphomas / L. Shuyu, M. Phong, M. Lahn, L. Brail, S. Sutton, B. K. Lin, D. Thornton [et al.] // Biol. Direct. - 2007. - Vol. 2, № 1. - P. 8.

7. Nicolaidis C. Prognostic Factors in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas / C.Nicolaidis, S. Dimou, N. Pavlidis // The Oncologist. - 1998. - Vol. 3. -P.189-197 (прототип).