



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115897** (13) **U**  
(51) МПК (2017.01)  
**G01N 33/574** (2006.01)  
**A61B 10/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2016 12841</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Крячок Ірина Анатоліївна (UA), Мартинчик Аріна Валеріївна (UA), Титоренко Ірина Борисівна (UA), Філоненко Катерина Сергіївна (UA), Алексик Олена Михайлівна (UA), Степанішина Яна Анатоліївна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>16.12.2016</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.04.2017</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.04.2017, Бюл.№ 8</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ, вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022 (UA)</b>

**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ НА НЕХОДЖКІНСЬКІ ДИФУЗНІ В-ВЕЛИКОКЛІТИННІ ЛІМФОМИ**

**(57) Реферат:**

Спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми включає визначення міжнародного прогностичного індексу (вік хворого, рівень лактатдегідрогенази, загальний стан хворого, стадію захворювання та кількість екстранодальних уражень). У пацієнтів на біопсійному матеріалі додатково досліджують рівень експресії Vc16. При низькому рівні ядерної експресії в менш ніж 80 % пухлинних клітин прогнозують несприятливий перебіг захворювання.

**UA 115897 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме - до онкології, і може бути використана для прогнозування перебігу захворювання у хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми.

Неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми (ДВКЛ) належать до найпоширенішого варіанта неходжкінських лімфом, їх частка складає 30-35 % усіх неходжкінських лімфом, з них понад 80 % - агресивних [1].

ДВКЛ є потенційно виліковним захворюванням, однак у 10-15 % хворих відзначають первинно-рефрактерний її перебіг, а у 20-25 % реєструють рецидив [2]. Стандартна терапія в таких випадках недостатньо ефективна, тому надзвичайно важливо вже на стадії установки діагнозу виділити групу хворих високого ризику, які потребують більш агресивного лікування.

Доведено, що даний варіант лімфоми є неоднорідним, а представлений гетерогенною групою захворювань, які, незважаючи на морфологічну подібність, відрізняються за клінічними проявами, імунологічними, генетичними характеристиками та результатами терапії [3]. На сьогодні розподіл хворих на групи ризику проводять згідно з міжнародним прогностичним індексом (МПІ), що ґрунтується на клінічних параметрах і не враховує усіх біологічних та генетичних особливостей пухлини [4, 5].

За прототип вибрано спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих на дифузні В-великоклітинні лімфоми за визначенням МПІ (Nicolaidis C. Prognostic factors in aggressive non-hodgkin's lymphomas / C. Nicolaidis, S. Dimou, N. Pavlidis // Oncologist. 1998. Vol. 3. P. 189-197), за яким факторами несприятливого прогнозу вважають: вік понад 60 років, підвищений рівень лактатдегідрогенази за біохімічним аналізом венозної крові, статус за шкалою ECOG 2-4, стадії захворювання III-IV та більше одного екстранодального ураження. За наявності трьох і більше таких факторів, хворий належить до групи високого ризику, а при наявності двох і менше - до групи низького ризику.

Позитивним у прототипі є можливість прогнозувати несприятливий перебіг захворювання на ДВКЛ до початку терапії, економічність та зручність використання способу.

Недоліком прототипу є те, що МПІ враховує лише клініко-лабораторні характеристики пухлинні не враховує її імуногістохімічні особливості.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми шляхом додаткового визначення імуногістохімічної експресії Bc16, що дозволить з високою імовірністю прогнозувати перебіг захворювання та проводити більш інтенсивну хіміотерапію першої лінії, подовжити безрецидивну та загальну виживаність таких хворих.

Поставлена задача вирішується таким чином:

Хворим на ДВКЛ на біопсійному матеріалі додатково визначають рівень експресії маркера Bc16: при низькому рівні експресії Bc16 в <80 % пухлинних клітин прогнозують несприятливий перебіг захворювання; при високому рівні експресії Bc16 у  $\geq 80$  % пухлинних клітин прогнозують сприятливий перебіг захворювання.

Перевагами даного способу прогнозування відповіді на терапію є можливість виділити пацієнтів з несприятливим перебігом захворювання, незалежно від МПІ, що передбачає інтенсифікацію хіміотерапії шляхом збільшення дози, кількості хіміопрепаратів чи зменшення інтервалів між курсами хіміотерапії.

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

I. Хвора С-о, 1991 р. н., історія хвороби № 15513.

Госпіталізована у відділення онкогематології Національного інституту раку у січні 2012 року, коли помітила пухлиноподібне утворення в правій грудній залозі. Проведено біопсію новоутворення. За результатами біопсії ПГЗ +ІГХД № 1318 - неходжкінська дифузна В-великоклітинна лімфома. За даними КТ: ліва грудна залоза збільшена в розмірах, в структурі утворення 75×120 мм, інфільтрація м'язів ліворуч з утворенням 33×34 мм, на рівні 4-5 міжреберних проміжків. На основі отриманих даних встановлено діагноз: неходжкінська дифузна В-великоклітинна лімфома, ст. IVA, МПІ - група низького ризику.

Додатково на біопсійному матеріалі було досліджено Bc16 і визначено низький рівень його ядерної експресії у 40 % пухлинних клітин.

З приводу ДВКЛ, IVA стадії проведено 8 курсів ПХТ за схемою СНОЕР. Отримано повну відповідь на терапію. Однак через 2 місяці зареєстровано ранній рецидив захворювання, що свідчить про несприятливий перебіг захворювання у пацієнтки.

II. Хворий М-к, 1965 р. н., історія хвороби № 5032.

Хворіє з грудня 2011 року, коли помітив утворення в підребер'ї, нічну пітливість, схуд на 10 %. Був прийнятий у відділення онкогематології Національного інституту раку для проведення

біопсії лімфатичних вузлів (л/в). За даними ПГЗ+ІГХ № 147/12 (блок № 2688/12) від 26.01.12 неходжкінська дифузна В-великоклітинна лімфома. МПІ - група низького ризику.

Додатково було досліджено експресію Bc16 та визначено низький рівень ядерної експресії Bc16 у 30 % пухлинних клітин.

5 За даними КТ від 28.05.10: кіста у верхньощелепній пазусі 12×11 мм. Піднижньощелепні л/в справа 12×13 мм, зліва 12×18 мм. Аксилярні справи 11×16 мм, зліва 14×17 мм. Збільшені усі групи л/в черевної порожнини і заочеревинного простору: у воротах печінки 21×36 мм, аортокавальні 14×34 мм, аортальні 16×29 мм. Пахові л/в зліва до 10×13 мм, справа 11×19 мм. На основі отриманих даних встановлено діагноз: неходжкінська дифузна В-великоклітинна лімфома ст. IVB, кл. гр. 2.

3 приводу ДВКЛ IVB стадії проведено 3 курси ПХТ за схемою СНОЕР. На фоні поліхіміотерапії відзначено збільшення периферичних л/в і діагностована первинно-рефрактерна форма захворювання, що підтверджує несприятливий перебіг.

III. Хвора О-к, 1947 р. н., історія хвороби № 2638.

15 Хворіє з квітня 2012 року, коли на МРТ поперекового відділу виявили пухлину заочеревинного простору, 24.05.12 пункційна біопсія. За результатами ПГЗ № 2047/12 від 6.06.12: неходжкінська дифузна В-великоклітинна лімфома.

Додатково на біопсійному матеріалі визначено експресію Bc16 та було визначено високий рівень ядерної експресії Bc16 у 96 % пухлинних клітин.

20 З приводу ДВКЛ IIIA стадії проведено 6 курсів ПХТ за схемою R-CHOP. За результатами заключного КТ у хворого отримано часткову відповідь на терапію, що підтверджує сприятливий перебіг. Хворий знаходиться в ремісії 4 роки.

Отже, визначення рівня експресії імуногістохімічного маркера Bc16 у хворих на ДВКЛ дає можливість прогнозувати несприятливий перебіг захворювання та проводити більш інтенсивну хіміотерапію першої лінії з метою подовження безрецидивної та загальної виживаності таких хворих.

Джерела інформації

1. Сивак Л.А. Прогностичне значення клініко-гематологічних та імунологічних показників при неходжкінських злоякісних лімфомах із зрілих (периферичних) В-клітин : автореф.дис.д-рамед. наук: 14.01.07 / Сивак Л.А. - СПб., 2009. - 12 с.

2. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group / M. Pfreundschuh, L. Trtimmer, A. Osterborg[et al.] // Lancet Oncol. - 2006. - Vol. 7. - P. 379-391.

3. Rossia D. Molecular heterogeneity of diffuse large B-cell lymphoma: implications for disease management and prognosis / D. Rossia, G. Gaidano // Hematology. - 2002. - Vol.7. - P. 239-252.

4. Immunophenotype as prognostic factor for diffuse large B-cell lymphoma in patients undergoing clinical risk-adapted therapy / H. Veelken, S. Vik Dannheim, J. Schulte Moenting [et al.] // Ann. Oncol. - 2007. - Vol. 18, № 5. - P. 931-939.

40 5. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray / C.P. Hans, P.H. Christine, D.D. Weisenburger [et al.] // Blood. - 2004. - Vol. 103, № 1. - P. 275-282.

6. Nicolaides C. Prognostic factors in aggressive non-hodgkin's lymphomas / C Nicolaides, S. Dimou, N. Pavlidis // Oncologist. - 1998. - Vol. 3. - P. 189-197 (прототип).

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми, що включає визначення міжнародного прогностичного індексу (вік хворого, рівень лактатдегідрогенази, загальний стан хворого, стадію захворювання та кількість екстранодальних уражень), який **відрізняється** тим, що у пацієнтів на біопсійному матеріалі додатково досліджують рівень експресії Bc16, і при низькому рівні ядерної експресії в менш ніж 80 % пухлинних клітин прогнозують несприятливий перебіг захворювання.

---

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

---

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

---

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