



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 117847

(13) U

(51) МПК

G01N 33/50 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 00894**

(22) Дата подання заявки: **01.02.2017**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.07.2017**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.07.2017, Бюл.№ 13**

(72) Винахідник(и):

**Крячок Ірина Анатоліївна (UA),
Новосад Ольга Ігорівна (UA),
Скрипець Тетяна Валеріївна (UA),
Титоренко Ірина Борисівна (UA),
Алексик Олена Михайлівна (UA),
Храновська Наталя Миколаївна (UA),
Скачкова Оксана Володимирівна (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ,
вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022 (UA)**

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГНОЗУ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ НА НЕХОДЖКІНСЬКУ ДИФУЗНУ В-ВЕЛИКОКЛІТИННУ ЛІМФОМУ

(57) Реферат:

Спосіб визначення прогнозу перебігу захворювання у хворих на неходжкінську дифузну В-великоклітинну лімфому включає визначення групи ризику та стадіювання за стандартами та локальними протоколами. Додатково на біопсійному матеріалі досліджують експресію індоламін-2,3-діоксигенази методом полімеразної ланцюгової реакції і при визначенні позитивної експресії індоламін-2,3-діоксигенази прогнозують несприятливий перебіг захворювання.

UA 117847 U

Заявка належить до медицини, а саме - до онкології, і може бути використана для прогнозування перебігу захворювання у хворих на неходжкінську дифузну В-великоклітинну лімфому.

Дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВВКЛ) - найбільш розповсюджене злоякісне лімфопроліферативне захворювання в дорослих, що складає приблизно 40 % неходжкінських В-клітинних лімфом [1].

Золотим стандартом лікування хворих на ДВВКЛ є поліхіміотерапія (ПХТ) за схемою R-CHOP, при використанні якої 60-80 % пацієнтів досягають повної ремісії. Але дотепер 20-40 % пацієнтів мають рецидив в перші 5 років спостереження або первинно-рефрактерний перебіг захворювання.

Сучасне планування оптимальної ПХТ первинних хворих на ДВВКЛ проводять з урахуванням факторів ризику несприятливого перебігу за Міжнародним прогностичним індексом (МПІ).

Триває пошук нових можливостей імунотерапії для мінімізації токсичності та покращання результатів лікування [2]. Імунотерапія з використанням моноклональних антитіл в терапевтичних протоколах сприяла значному покращанню загальної виживаності пацієнтів, а лікування хворих на ДВВКЛ є прикладом успішної концепції імунохіміотерапії.

За прототип вибрано спосіб визначення прогнозу перебігу захворювання у пацієнтів із ДВВКЛ за критеріями МПІ (The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP / H.S. Laurie, B. Brian, C. Mukesh [et al] // Blood. - 2007. - Vol. 109. - P. 1857-1861), що включає такі фактори: вік >60 років, соматичний статус (ECOG 3-4), підвищений рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ), екстранодальні ураження >1, стадія захворювання III-IV.

Позитивним у прототипі є можливість до початку терапії прогнозувати несприятливий перебіг захворювання у пацієнтів із ДВВКЛ, економічність та зручність застосування способу.

Недоліком прототипу є неможливість врахування біологічних властивостей пухлини для визначення прогнозу перебігу захворювання.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб визначення прогнозу перебігу захворювання у хворих на неходжкінську дифузну В-великоклітинну лімфому шляхом додаткового визначення експресії індоламін-2,3-діоксигенази, враховуючи її резистентність навіть до інтенсивних схем ПХТ, що дасть можливість дослідити нові прогностичні морфологічні, імуногістохімічні фактори та мікрооточення пухлини і за необхідності удосконалити схему лікування.

Поставлена задача вирішується таким чином:

У хворих із встановленим діагнозом ДВВКЛ за стандартами та локальними протоколами проводять додаткове визначення експресії індоламін-2,3-діоксигенази на біопсійному матеріалі методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЦР).

Рівень експресії гена IDO визначали за допомогою методу кількісної ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу на приладі 7500 Real-Time PCR Systems ("Applied Biosystems", США) з використанням специфічних праймерів та асиметричного ціанінового катіонного флюорохрома SYBRGreen.

Індоламін-2,3-діоксигеназа (IDO) - це фермент, який ініціює окислювальну деградацію L-триптофану за кінуреніновим шляхом. Дана реакція спричиняє дефіцит L-триптофану і пригнічує проліферацію та функціональну здатність Т-лімфоцитів. А це, в свою чергу, призводить до імунорезистентності пухлини. За даними багатьох досліджень, IDO експресується в клітинах багатьох пухлин, а саме при раку простати, грудної залози, головного мозку, а підвищена експресія IDO є маркером несприятливого прогнозу при різних видах пухлин [3].

За наявності експресії IDO пацієнтів відносять до несприятливої групи ризику, тобто є висока вірогідність виникнення раннього рецидиву або первинно-рефрактерного перебігу захворювання. При відсутності експресії IDO у пацієнтів із ДВВКЛ прогнозують сприятливий перебіг захворювання.

Перевагами запропонованого способу є визначення несприятливого перебігу захворювання та подолання імунорезистентності пухлини за допомогою нових імунотерапевтичних підходів.

Прикладами конкретного використання способу є витяги з 2-х історій хвороби:

І. Хворий С., 1937 р. н., історія хвороби № 6315.

Був прийнятий у відділення онкогематології Національного інституту раку в березні 2012 року із скаргами на набряк правої ноги та збільшення пахових лімфатичних вузлів (л/в) з обох сторін. За даними КТ (квітень 2012) на шиї з обох боків збільшені множинні л/в підщелепні до 13 мм, надключичні справа - до 18 мм, зліва - до 14 мм, підпахвинні до 20-22 мм. В передньому середостінні паратрахеальні до 19×12 мм, в аортальному вікні до 12 мм, в задньому

середостінні 14×12 мм, під ніжкою діафрагми справа 18 мм, наддіафрагмально зліва 12 мм. Легені без вогнищевих утворень. В черевній порожнині невелика кількість рідини. Печінка без вогнищевих утворень. Жовчний міхур, підшлункова залоза, нирки, наднирники - без особливостей. Селезінка 150×100×210 мм з ділянками зниженої щільності. Збільшені мезентеріальні, перигастральні (до 13 мм), множинні заочеревинні: паракавальні, парааортальні від 10-15 мм утворюють конгломерати на рівні L4-L5 76×52 мм, по ходу здухвинних судин - конгломерати справа 62×44 мм, зліва - 41×32 мм, конгломерат здухвинних л/в справа 76×48 мм, зліва 25×21 мм. Конгломерат пахових л/в справа 52×50 мм і вузол 55×38 мм з розпадом, зліва л/в до 16 мм. Сечовий міхур - без особливостей. Проведено біопсію пахового л/в ПГЗ № 14798-802: неходжкінська злоякісна лімфома дифузного характеру росту. За даними ІГХД № 526/12 від 11.04.12: дифузна В-великоклітинна лімфома. Встановлено діагноз: неходжкінська дифузна В-великоклітинна лімфома ПІВ ст. з ураженням усіх груп лімфатичних вузлів. Гр. високого ризику (фактор ризику - вік, ЛДГ, стадія).

Додатково на біопсійному матеріалі було проведено дослідження на наявність експресії ІДО методом ПЦР. У пацієнта було визначено позитивну експресію ІДО. Можна прогнозувати несприятливий перебіг захворювання.

Пацієнту було призначено 6 курсів за схемою CNOP (з урахуванням віку та ускладнень з боку серцево-судинної системи). Отримано часткову відповідь на терапію. Через 4 міс. у пацієнта зареєстровано ранній рецидив захворювання, що підтверджує несприятливий перебіг ДВБКЛ.

ІІ. Хвора Л., 1991 р.н., історія хвороби № 8391.

Була прийнята у відділення онкогематології Національного інституту раку 08.07.2014 року із скаргами на збільшення пахових л/в справа, слабкість протягом 2 міс. За даними ІГХД № 399/13 від 15.07.13 року встановлено діагноз ДВБКЛ. Попередньо пацієнтка лікувалась за місцем проживання, де отримала 6 курсів за схемою R-CNOP.

Додатково на біопсійному матеріалі було проведено дослідження на наявність експресії ІДО методом ПЦР. У пацієнтки було визначено позитивну експресію ІДО. Можна прогнозувати несприятливий перебіг захворювання.

В Національному інституті раку 10.07.2014 року було проведено біопсію пахового л/в справа. Встановлено діагноз: неходжкінська В-великоклітинна лімфома 3 А ст., первинно-резистентний перебіг, з ураженням аксиллярних, здухвинних, парааортальних л/в, що підтверджує несприятливий перебіг ДВБКЛ.

ДЖЕРЕЛА ЛІТЕРАТУРИ

1. Rossi D. Molecular heterogeneity of diffuse large b-cell lymphoma: implications for disease management and prognosis / D. Rossi, G. Gaidano // Hematology. - 2014. - Vol. 7, № 4. - P. 239-252.

2. Прогностична роль PD-L-лігандів при лімфомі Ходжкіна / О.І. Новосад, Т.В. Скрипець, О.В. Скачкова [та ін.] // Клин, онкологія. - 2016. - №4(24). - С. 1-3.

3. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase expression in diffuse large B-cell lymphoma prognosis / I. Kryachok, T. Skrypets, O. Novosad, [et al.] // Ann. Oncology. - 2016. - Vol. 27, № 6. - P. 313-327.

4. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP / H.S. Laurie, B. Brian, C. Mukesh [et al.] // Blood. - 2007. - Vol. 109. - P. 1857-1861 (прототип).

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб визначення прогнозу перебігу захворювання у хворих на неходжкінську дифузну В-великоклітинну лімфому, що включає визначення групи ризику та стадіювання за стандартами та локальними протоколами, який відрізняється тим, що додатково на біопсійному матеріалі досліджують експресію індоламін-2,3-діоксигенази методом полімеразної ланцюгової реакції і при визначенні позитивної експресії індоламін-2,3-діоксигенази прогнозують несприятливий перебіг захворювання.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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