



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **117848** (13) **U**

(51) МПК (2017.01)

A61B 10/00

G01N 33/53 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 00895**

(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),
Мартинчик Аріна Валеріївна (UA),
Філоненко Катерина Сергіївна (UA),
Титоренко Ірина Борисівна (UA),
Алексик Олена Михайлівна (UA),
Степанішина Яна Анатоліївна (UA)**

(73) Власник(и):

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

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

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування сприятливого перебігу захворювання у хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми включає визначення міжнародного прогностичного індексу (вік хворого, рівень лактатдегідрогенази, загальний стан хворого, стадія захворювання та кількість екстранодальних уражень). Додатково на біопсійному матеріалі досліджують експресію CD30 і за позитивної експресії в більш ніж 30 % пухлинних клітин прогнозують сприятливий перебіг захворювання.

UA 117848 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.

Дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВКЛ) є найпоширенішим підваріантом неходжкінських лімфом (НХЛ) і складає близько 30-40 % вперше діагностованих випадків НХЛ [1].

ДВКЛ є клінічно, морфологічно та генетично гетерогенною групою захворювань. У зв'язку з тим, що гетерогенність має суттєвий вплив на клінічний перебіг та відповідь на терапію, залишається актуальним питання про універсальний метод для визначення прогнозу перебігу захворювання. З появою нових сучасних методів дослідження відбувається постійне удосконалення субкласифікації для визначення прогностично важливих груп пацієнтів [2].

На сьогодні розподіл хворих на групи ризику проводять згідно з Міжнародним прогностичним індексом (МЛІ), що ґрунтується на клінічних параметрах і не враховує біологічних та генетичних особливостей пухлини. Існує чимало публікацій щодо прогностичного значення морфологічних характеристик пухлини (наприклад, експресії CD30) [3, 4].

За прототип вибрано спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих на ДВКЛ за МПІ, який включає: вік, рівень лактатдегідрогенази, загальний стан, стадію захворювання та кількість екстранодальних уражень (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, і за наявності трьох і більше таких факторів хворого відносять до групи високого ризику, а при наявності двох і менше - групи низького ризику.

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

Недоліком прототипу є те, що МЛІ не враховує імуногістохімічні особливості пухлини.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми шляхом додаткового визначення імуногістохімічної експресії CD30, що дозволить прогнозувати сприятливий перебіг захворювання та зменшити кількість курсів хіміотерапії першої лінії та дози променевої терапії, запобігти розвитку віддалених ускладнень лікування.

Поставлена задача вирішується таким чином.

На біопсійному матеріалі хворого на ДВКЛ додатково визначають імуногістохімічну експресію маркера CD30: при експресії CD30 у >30 % пухлинних клітин прогнозують сприятливий перебіг захворювання.

Перевагами даного способу прогнозування відповіді на терапію є можливість виділити пацієнтів зі сприятливим перебігом захворювання, що передбачає зменшення обсягу терапії.

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

I. Хворий А., 1961 р. н., історія хвороби № 4092, був госпіталізований до відділення онкогематології Національного інституту раку 16.03.2016 з діагнозом неходжкінська дифузна В-великоклітинна лімфома, ст. ІА з ураженням шийного лімфатичного вузла ліворуч, МПІ=1, група низького ризику.

За даними ПГЗ № 17116-18/16 від 22.03.16: неходжкінська дифузна В-великоклітинна лімфома (NOS).

За даними комп'ютерної терапії від 01.03.16 в шийній ділянці ліворуч визначається утворення 7×6×6,2 см. Додатково на біопсійному матеріалі було досліджено CD30 і визначено високий рівень його експресії у 50 % пухлинних клітин, що свідчить про сприятливий прогноз у даного хворого. 07.04.16 проведено 6 курсів ПХТ за схемою R-CHOP. Зареєстровано повну відповідь на терапію, що підтверджує сприятливий перебіг захворювання.

II. Хворий Г., 1938 р. н., історія хвороби № 5157, був госпіталізований до відділення онкогематології Національного інституту раку 22.04.2013 з діагнозом неходжкінська дифузна В-великоклітинна лімфома, ст. IIIeВ з ураженням S1 правої легені, лімфатичних вузлів (л/в) середостіння, аксиллярних, заочеревинних, внутрішньочеревних. Кл. гр. 2, група низького проміжного ризику (МПІ=2: вік, 3 стадія). За даними ПГЗ та ІГХД № 13CSD2217/13 (ПГЗ № 5224/13) від 13.03.13: CD20+, CD10-, Bcl6+, Ki67 90 %, CD3-, MUM1+ - дифузна В-великоклітинна лімфома з фенотипом активованих лімфоцитів. За даними комп'ютерної томографії від 25.02.13: в ділянці верхівок обох легень - зниження прозорості легеневої паренхіми за рахунок фіброзних змін. В S1 правої легені - фокусне об'ємне утворення з нечітким контуром. Л/в в середостінні 14×8 мм, аксиллярні 16×10 мм, селезінка 87×59×105 мм. Під правим куполом діафрагми утворення 107×103×178 мм. Л/в черевної порожнини 16×11 мм, 22×16 мм. Додатково

на біопсійному матеріалі було досліджено CD30 і визначено низький рівень його експресії у 10 % пухлинних клітин, що свідчить про несприятливий прогноз. З приводу неходжкінської дифузної В-великоклітинної лімфоми, ст. IIIEB проведено курс ПХТ за схемою R-CNOP. Після курсу лікування зареєстровано прогресію захворювання і смерть, що підтверджує несприятливий перебіг захворювання у даного хворого.

Отже, визначення експресії імуногістохімічного маркера CD30 у хворих на ДВКЛ дає можливість прогнозувати сприятливий перебіг захворювання та проводити менш інтенсивну хіміотерапію першої лінії з метою запобігання розвитку віддалених ускладнень терапії.

ДЖЕРЕЛА ІНФОРМАЦІЇ:

1. Gatter K.C. Diffuse large B-cell lymphoma / K.C Gatter, R.A. Warnke // World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics / E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman (ed). - Lyon: IARC Press, 2001. - P. 171-174.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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 сприятливого перебігу захворювання у хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми, що включає визначення міжнародного прогностичного індексу (вік хворого, рівень лактатдегідрогенази, загальний стан хворого, стадія захворювання та кількість екстранодальних уражень), який **відрізняється** тим, що на біопсійному матеріалі додатково досліджують експресію CD30 і за позитивної експресії в більш ніж 30 % пухлинних клітин прогнозують сприятливий перебіг захворювання.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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