



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 117849

(13) U

(51) МПК

G01N 33/50 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 00896**

(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),
Філоненко Катерина Сергіївна (UA),
Мартинчик Аріна Валеріївна (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 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, стадія захворювання та кількість екстранодальних уражень). На біопсійному матеріалі додатково досліджують рівень експресії Bcl2 і при високому рівні ядерної експресії в більше ніж 30 % пухлинних клітин прогнозують несприятливий перебіг захворювання.

UA 117849 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.

Найбільшу питому вагу серед підтипів неходжкінських лімфом (НХЛ) займає дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВВКЛ) та складає 30-58 % [1]. Її відносять до агресивних лімфом, втім вона є потенційно виліковним захворюванням.

До Класифікації гематологічних неоплазій Всесвітньої організації охорони здоров'я 2008 року внесено декілька підтипів ДВВКЛ, які мають різне походження і різні морфологічні, біологічні, імунологічні, молекулярно-генетичні характеристики, що впливають на клінічний перебіг захворювання та результати лікування [2].

За прототип вибрано спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих на ДВВКЛ за Міжнародним прогностичним індексом (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, загальний стан хворого за шкалою ECOG 2-4 бали, стадії захворювання III-IV та більше одного екстранодального ураження, і, за наявності трьох і більше таких факторів, хворого відносять до групи високого ризику, а за наявності двох і менше - до групи низького ризику.

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

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

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих на неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми.

Поставлена задача вирішується шляхом додаткового визначення імуногістохімічної експресії Bcl2, що дозволить прогнозувати перебіг захворювання, інтенсифікувати хіміотерапію (ХТ) першої лінії і подовжити безрецидивну та загальну виживаність хворих.

Поставлена задача вирішується таким чином:

На біопсійному матеріалі хворого на ДВВКЛ додатково визначають рівень експресії маркера Bcl2: при низькому рівні експресії Bcl2 в < 30 % пухлинних клітин прогнозують несприятливий, а при високому рівні у ≥ 30 % пухлинних клітин прогнозують сприятливий перебіг захворювання.

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

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

Приклад 1

Хвора П., 1941 р. н., історія хвороби № 3469.

Була прийнята у відділення онкогематології з групою ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку у березні 2011 року зі скаргами на ускладнення при ковтанні. За даними об'єктивного та інструментального обстеження виявлено пухлину правого мигдалика. Проведено біопсію новоутворення. За результатами біопсії ПГЗ і ІГХД № 3383/2011 встановлено діагноз: неходжкінська дифузна В-великоклітинна лімфома. За даними КТ: збільшення правого мигдалика до 5 см. За даними МПІ: 0 балів. На основі отриманих даних встановлено діагноз: неходжкінська дифузна В-великоклітинна лімфома ІА ст., МПІ - група низького ризику.

Додатково на біопсійному матеріалі було досліджено Bcl2 і визначено рівень його ядерної експресії у 50 % пухлинних клітин.

З приводу ДВВКЛ ІА стадії проведено 8 курсів ХТ за схемою R-CHOP. Отримано повну відповідь на терапію після 3-го курсу. Однак, після 7-го курсу ХТ виявлено поступовий ріст пухлини правого мигдалика. При контрольній КТ через 3 міс. після завершення терапії зареєстровано рефрактерну форму захворювання, що підтверджує несприятливий перебіг.

Приклад 2

Хвора Р., 1974 р. н., історія хвороби № 15066.

Хворіє з листопада 2014 року, коли помітила збільшення пахових лімфатичних вузлів (л/в), профузну нічну пітливість. Була прийнята у відділення онкогематології з сектором ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку для проведення біопсії л/в. За даними ПГЗ і ІГХД № 2354/14 встановлено діагноз: неходжкінська дифузна В-великоклітинна лімфома. За даними КТ: збільшення здухвинних л/в до 35 мм, пахових л/в - до 24 мм. За даними МПІ: 1 бал.

На основі отриманих даних встановлено діагноз: неходжкінська дифузна В-великоклітинна лімфома ІІВ ст., МПІ - група низького ризику.

Додатково було досліджено експресію Bcl2 та визначено рівень експресії Bcl2 у 40 % пухлинних клітин.

З приводу ДВБКЛ ІІВ стадії хвора отримала 6 курсів ХТ за схемою СНОЕР та курс променевої терапії сумарною вогнищевою дозою 30 Гр. Досягнуто повної ремісії. Через 6 міс. після завершення лікування виявлено збільшення аксиларних та пахових л/в, появу екстранодальних вогнищ. Гістологічно підтверджено ранній рецидив лімфоми, що свідчить про несприятливий перебіг.

Приклад 3

Хвора К., 1939 р. н., історія хвороби № 475.

Хвора з грудня 2011 року скаржиться на біль у лівій гомілці. За даними КТ вогнищ не виявлено. За даними МРТ виявлено деструкцію лівої великогомілкової кістки. Проведено біопсію. За результатами ПГЗ і ІГХД № 12CSD0206 встановлено діагноз: неходжкінська дифузна В-великоклітинна лімфома. За даними МПІ: 4 бали. За отриманими даними встановлено діагноз: неходжкінська дифузна В-великоклітинна лімфома ІVВ ст., група високого ризику.

Додатково на біопсійному матеріалі визначено експресію Bcl2 та було визначено рівень ядерної експресії Bcl2 у 4 % пухлинних клітин.

З приводу ДВБКЛ ІVВ стадії проведено 6 курсів ХТ за схемою R-CNOR. За результатами заключної КТ: отримано повну відповідь на терапію. Хвора перебуває в ремісії 5 років, що підтверджує сприятливий перебіг.

Отже, визначення рівня експресії імуногістохімічного маркера Bcl2 у хворих на ДВБКЛ 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. Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Europe. Biomed Study Group / G. Morgan, M. Vornanen, J. Puitinen [et al.] // Ann. Oncol. - 1997. - Vol. 8, № 2. - P. 49-54.
2. Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / S. Swerdlow, E. Campo, N. Harris [et al.] - Lyon: IARC Press, 2008.
3. Nicolaidis C. Prognostic factors in aggressive non-hodgkin's lymphomas / C. Nicolaidis, S. Dimou, N. Pavlidis // Oncologist. - 1998. - Vol. 3. - P. 189-197.

35 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, стадія захворювання та кількість екстранодальних уражень), який **відрізняється** тим, що на біопсійному матеріалі додатково досліджують рівень експресії Bcl2 і при високому рівні ядерної експресії в більше ніж 30 % пухлинних клітин прогнозують несприятливий 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