



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **89124** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 13120	(72) Винахідник(и): Сівкович Світлана Олексіївна (UA), Третяк Наталія Миколаївна (UA), Кисельова Олена Анатоліївна (UA), Мнишенко Валентин Миколайович (UA), Селезньов Олексій Олександрович (UA)
(22) Дата подання заявки: 11.11.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.04.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.04.2014, Бюл.№ 7	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГІЇ ТА ТРАНСFUЗИОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ", вул. М. Берлінського, 12, м. Київ, 04060 (UA)

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ МНОЖИННОЇ МІЄЛОМИ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування перебігу множинної мієломи шляхом проведення імуногістохімічних досліджень. У пацієнтів до початку лікування додатково визначають рівень галектину 1 у кістковому мозку і галектину 3 у біоптатах тканин і при наявності позитивної експресії прогнозують несприятливий перебіг захворювання, а при негативній реакції прогноз вважають сприятливим.

UA 89124 U

Корисна модель належить до медицини і може бути використана в гематології для прогнозування перебігу захворювання та при виборі тактики лікуванні хворих із вперше встановленим діагнозом множинної мієломи (ММ).

Визнаними прогностичними факторами перебігу ММ тривалий час вважалися фактори відомої системи стадіювання за Durie/Salraon [1] в якій основними чинниками, що впливали на стадію і, відповідно, прогноз захворювання, були рівень гемоглобіну, кальцію, креатиніну та ступінь ураження кісток скелета. Однак у зв'язку із запровадженням у клінічну практику нових інструментальних досліджень - ядерно-магнітного резонансу та позитронноемісійної томографії - деякі із положень цієї системи в наш час виглядають не достатньо достовірними. В подальшому до факторів, що мають несприятливий вплив на перебіг ММ також було віднесено проліферативний індекс (plasma cell labeling index) [2], який визначає процент плазмоцитів в S-фазі клітинного циклу; ознаками несприятливого прогнозу були визнані делеція/моносомія 13-ї хромосом [3] та t(4; 14), t(14; 16) [4] тощо. Слід однак зазначити, що методики, які розроблені на підставі досліджень змін каріотипу у хворих на ММ, є дорогими, досить суб'єктивними та

трудомісткими і недоступними у більшості лабораторій. Встановлено, що галектини можуть використовуватися для діагностики та прогнозування перебігу злоякісного процесу [5]. Вони беруть участь у процесах проліферації та диференціювання, апоптозу клітин, впливають на морфогенез тканин, є важливими чинниками канцерогенезу та метастазування пухлин [6]. Окремі дослідження підтверджують, що галектин 1 продукується клітинами мікрооточення кісткового мозку пацієнтів із ММ та підтримує подальше виживання CD45RA (-) мієломних клітин [7]. Недоліком зазначеного методу є те, що більшість таких експериментів проведені in vitro.

Загальноприйнятою системою міжнародної класифікації ММ є International Staging System for Multiple Myeloma (ISS) [8], що ґрунтувалася на комбінації визначення рівня b2-M та альбуміну (I стадія - рівень b2-M менше за 3,5 мг/л, альбуміну 35 г/л, що в дебюті захворювання свідчило про прогнозовану середню тривалість життя пацієнтів 62 місяця; II стадія - не відповідність критеріям I та III стадій - прогнозована середня тривалість життя 44 місяці; та III стадія - рівень b2-M 5,5 та вище - прогнозована середня тривалість життя 29 місяців), яка прийнята нами за найближчий аналог. Слід зазначити, що запропонований спосіб наразі є недостатньо інформативним, оскільки часто призводить до неадекватного прогнозу і як наслідок цього - до неадекватної терапії.

Задачею корисної моделі є визначення рівня експресії галектину 1 у кістковому мозку та галектину 3 у біоптатах тканин пацієнтів із вперше встановленим діагнозом ММ та відповідна модифікація призначуваної їм стандартної хіміотерапії.

Поставлена задача вирішується визначенням рівня галектину 1 в мазках кісткового мозку та галектину 3 у біоптатах пацієнтів із вперше встановленим діагнозом ММ за допомогою імуногістохімічних методів дослідження [9]. При наявності позитивної реакції на галектин-1 та галектин 3 пацієнтів відносять до групи несприятливого прогнозу та пропонують їм модифікацію стандартної терапії; в той же час пацієнтів з негативною реакцією в кістковому мозку на галектин-1 та галектин 3 вважають такими, що належать до групи із сприятливим прогнозом, яким слід призначити стандартну схему лікування у відповідності до виявлених критеріїв за системою стадіювання ISS.

Приклад 1

Хвора К., 68 років, історія хвороби № 1694. Діагноз множинна мієлома IgG-Kappa, ISS II ст. Діагноз встановлено у квітні 2004 року. Морфологічна картина кісткового мозку на момент встановлення діагнозу відповідала типовій картині ММ, кількість плазматичних клітин становила 48,5 %. За результатами імунофіксації білків плазми крові та сечі (виявлено моноклональний парапротеїн класу IgG-Kappa у сироватці крові у гамма-зоні електрофореграми у концентрації 32,75 г/л), відмічалися поодинокі літичні вогнищеві ураження кісток таза, поперекової ділянки хребта. Рівень гемоглобіну становив 126 г/л, креатиніну 76,3. За рівнем beta2 мікроглобуліну (3,6 мг/л) та альбуміну (40 г/л) пацієнтці було встановлено II стадію захворювання (ISS). Галектин 1 у кістковому мозку хворої та галектин 3 у трепанобіоптаті був негативний, що дало підстави віднести її до групи із сприятливим прогнозом та призначити стандартну ініціальну терапію (талідомід, дексаметазон). Через 6 місяців лікування пацієнтка досягла ремісії, що підтверджено дослідженням кісткового мозку (плазматичні клітини 2,5 %, відсутність патологічного парапротеїну за результатами імунофіксації білків плазми крові та сечі). Ремісія триває 1,5 року.

Приклад 2

Хвора Н., 1953 р. н., історія хвороби № 8924. Діагноз: Множинна мієлома (Бенс-Джонса класу Lambda), ISS II ст., патологічний перелом верхньої третини правої плечової кістки. Стан

після сегментарної резекції пухлини з металоостеосинтезом в червні 2012 року. Посттравматичний правосторонній плексит. Імуногістохімічне дослідження пухлини № 12IH430, гістологічна картина - імунофенотип відповідає плазмоцитомі. Імунофіксація білкових фракцій сироватки крові та сечі за 18.07.13: моноклональний парапротеїн в сироватці крові не виявлено, виявлено парапротеїн Бенс-Джонса класу Lambda в сечі в зоні бета електрофореграми. В мієлограмі плазматичні клітини становили 35 % загальний білок 71,9 г/л, альбумін 30 г/л, beta2 мікроглобулін 3,3 мг/л, гемоглобін 104 г/л, креатинин 96 ммоль/л. Хвора отримала 3 курси стандартної терапії талідомідом, після чого було досягнуто часткової ремісії. У зв'язку з тим, що рівень галектину 1 в кістковому мозку та галектину 3 в гістологічних препаратах правої плечової кістки був позитивним, хвору було віднесено до групи із несприятливим прогнозом і призначено лікування бендамустином 120 мг/м² в 1 та 2 дні кожного місяця впродовж 5 місяців. При повторному операційному втручанні в області верхньої третини плеча з приводу остеомієліту в біопсійному матеріалі патологічних клітин не виявлено. При загальному радіологічному, імунологічному, біохімічному, клінічному обстеженні хворої було констатовано повну клініко-гематологічну ремісію, яка триває 6 місяців. Таким чином, пацієнтів, хворих на MM, із галектин-1 позитивною реакцією в кістковому мозку та галектин 3 позитивною реакцією в біоптатах тканини на початку захворювання слід відносити до групи несприятливого прогнозу та рекомендувати їм модифікацію стандартної терапії, що призначається у відповідності із загальновизначеними критеріями за шкалою ISS. Заявлений спосіб прогнозування перебігу MM дає можливість покращити безпосередні та віддалені результати лікування хворих з даною патологією.

Джерела інформації:

1. Durie B.G.M., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma / Durie B.G.M., Salmon S.E. // Cancer-1975-Vol 36-P. 842-854.
2. Greipp P.R. Plasma cell labeling index and beta2M microglobulin predict survival independent of thymidine-kinase and C-reactive protein in multiple myeloma / Greipp P.R., Lust J.A., O'Fallon W.M. [et al.] // Blood 1993-Vol. 81-P. 3382-3387.
3. Tricot G. Poor prognosis in multiple myeloma is associated with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11q and not with other karyotype abnormalities / Tricot G., Barlogie B., Jagannath S. [et al.] // Blood-1995. - Vol. 86. - 4250-4256.
4. Fonseca R. Myeloma and the t(11;14)(q13;q32); evidence for a biologically defined unique subset of patients / Fonseca R., Blood E.A., Oken M.M. [et al.] // Blood... - 2002. - Vol. 99. - P. 3735-3741.
5. Camby I. Galectin-1: a small protein with major functions / Camby I., Mercier M. Le, Lefranc F. [et al.] // Glycobiology. - 2006. - Vol. 16. - P. 137-57.
6. Demydenko D. Galectin-1 expression in tumors and its role in cancer cell adhesion / D. Demydenko // Experimental Oncology. - 2002. - Vol... - P. 163-166.
7. Abroun S. Galectin-1 supports the survival of CD45RA primary myeloma cells in vitro/ Abroun S., Otsuyama K., Shamsasenjan K. [et al.] // British Journal of Haematology-2008-Vol. 142-P. 754-765.
8. Greipp P.R. International staging system for multiple myeloma./ Greipp P.R., San Miguel J, Durie B.G.M. [et al.] // J Clin Oncol – 2005-Vol. 23-P. 3412-3420.
9. Immunohistochemical Staining Methods. - 5th ed. - DAKO. - 2009. - 160 p.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування перебігу множинної мієломи шляхом проведення імуногістохімічних досліджень, який **відрізняється** тим, що у пацієнтів до початку лікування додатково визначають рівень галектину 1 у кістковому мозку і галектину 3 у біоптатах тканин і при наявності позитивної експресії прогнозують несприятливий перебіг захворювання, а при негативній реакції прогноз вважають сприятливим.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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

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