



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **70508**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/49 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2011 15289**

(22) Дата подання заявки: **23.12.2011**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **11.06.2012**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **11.06.2012, Бюл.№ 11**

(72) Винахідник(и):

**Крячок Ірина Анатоліївна (UA),
Новосад Ольга Ігорівна (UA),
Свергун Наталія Миколаївна (UA),
Храновська Наталя Миколаївна (UA),
Титоренко Ірина Борисівна (UA),
Мартинчик Арина Валеріївна (UA)**

(73) Власник(и):

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

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГНОЗУ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ НА ПІЗНІ СТАДІЇ ЛІМФОМИ ХОДЖКІНА ГРУПИ ВИСОКОГО СТУПЕНЯ РИЗИКУ

(57) Реферат:

Спосіб визначення прогнозу перебігу захворювання у хворих на пізні стадії лімфоми Ходжкіна групи високого ступеня ризику включає визначення факторів несприятливого прогнозу. У пацієнтів додатково досліджують поліморфізм гена глутатіон-S-трансферази P1 методом полімеразної ланцюгової реакції з детекцією результатів у режимі реального часу і при визначенні гомозиготного типу успадкування алелі дикого типу (генотип Ile/Ile) прогнозують несприятливий перебіг захворювання.

UA 70508 U

Корисна модель належить до медицини, а саме - до онкології, і може бути використана для прогнозування перебігу захворювання у хворих на пізні стадії лімфоми Ходжкіна (ЛХ).

"Золотим стандартом" лікування хворих на ЛХ є схема поліхіміотерапії ABVD та BEACOPP-базовий. Їх використання дає змогу досягти повної ремісії у 50-60 % хворих на III-IV стадії захворювання. Однак, у 15-20 % хворих на пізніх стадіях ЛХ протягом 5 років реєструється рецидив, а 5 % помирають від прогресії захворювання. Від 25 до 35 % пацієнтів з ЛХ не відповідають на стандартну терапію [1].

Незважаючи на значні досягнення в лікуванні хворих цієї групи, пошук факторів, що визначають прогноз, залишається актуальним. Для прогнозування перебігу захворювання у хворих на ЛХ визначають значення клінічних факторів (стадія хвороби, наявність симптомів інтоксикації, вік, стать, об'єм пухлинної маси) [2], лабораторні показники: загальний аналіз крові: рівень гемоглобіну, лейкоцитів, лімфоцитів та швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ); біохімічні: рівень альбуміну, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази і β_2 -мікроглобуліну в сироватці крові) [3, 4]; морфологічні характеристики (гістологічні варіанти класичної ЛХ) [5].

Останнім часом все більше досліджень ведеться у напрямку вивчення спадкового індивідуального потенціалу організму метаболізувати токсичні речовини та їх похідні. Прогностичне значення поліморфізму гена глутатіон-S-трансферази P1 (GSTP1), що кодує фермент другої фази детоксикації ксенобіотиків та бере участь у метаболізмі цілого ряду канцерогенів, а також у регулюванні клітинної проліферації і апоптоз набуває важливого місця в ролі фактора прогнозу перебігу захворювання [6].

За найближчий аналог вибрано спосіб визначення прогнозу перебігу захворювання у хворих на пізні стадії ЛХ, що включає: вік понад 45 років, чоловіча стать, IV стадія захворювання, рівень гемоглобіну <105 г/л, рівень альбуміну в сироватці крові <40 г/л, лейкоцитоз $>15 \times 10^9$ /л і лімфопенія $<0,6 \times 10^9$ /л або кількість лімфоцитів у формулі крові <8 %. [Hasenclever D. The disappearance of prognostic factors in Hodgkin's disease / D. Hasenclever // Annals of Oncology. - 2002. - V. 13, № 1. - P. 75-78]. Згідно з цими факторами, до групи високого ступеня ризику відносять хворих з III-IV стадіями з одним, декількома чи без наявності факторів несприятливого прогнозу [7].

Позитивним у найближчому аналогу є можливість прогнозувати несприятливий перебіг захворювання хворих на ЛХ III-IV стадій до початку терапії, економічність та зручність застосування способу.

Недоліком найближчого аналога є неможливість прогнозувати перебіг захворювання для хворих групи низького ступеня ризику.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб визначення прогнозу перебігу захворювання у хворих на пізні стадії лімфоми Ходжкіна групи високого ступеня ризику шляхом додаткового визначення поліморфізму гена GSTP1, що дозволить прогнозувати перебіг захворювання та надасть можливість проводити більш інтенсивну хіміотерапію першої лінії і подовжити безрецидивну виживаність таких хворих.

Поставлена задача вирішується таким чином:

Хворим на пізні стадії ЛХ визначають стадію захворювання, вік хворого, стать, рівень гемоглобіну, рівень альбуміну в сироватці крові, рівень лейкоцитів і лімфоцитів у формулі крові, згідно з рекомендаціями визначення факторів несприятливого прогнозу. У пацієнтів з III-IV стадіями захворювання, наявністю одного фактора несприятливого прогнозу або без них, додатково визначають поліморфізм гена GSTP1, використовуючи геномну дизоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК), отриману з периферичної крові пацієнтів. Дослідження проводять методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з детекцією результатів у режимі реального часу на приладі 7500 Real-Time PCR Systems фірми Applied Biosystems (США).

При визначенні гомозиготного типу успадкування алелі дикого типу (генотип Ile/Ile) прогнозують несприятливий перебіг захворювання, тобто високу вірогідність розвитку раннього рецидиву або недостатню відповідь на стандартну терапію для пізніх стадій ЛХ (первинно-рефрактерні форми). При визначенні інших генотипів у хворих прогнозують сприятливий перебіг захворювання.

Перевагами даного способу прогнозування відповіді на терапію є можливість виділити підгрупу пацієнтів з несприятливим перебігом захворювання в групі високого ступеня ризику, що передбачає інтенсифікацію хіміотерапії шляхом збільшення доз, кількості хіміопрепаратів чи зменшення інтервалів між курсами хіміотерапії, а також можливість передбачати зміну тактики терапії на високодозову хіміотерапію (ВДХТ) з аутологічною трансплантацією кісткового мозку (АТКМ).

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

I. Хвора П-ва, 1967 р. н., історія хвороби № 9157.

Була прийнята у відділення онкогематології Національного інституту раку в жовтні 2008 р. зі скаргами на загальну слабкість, нічну пітливість, втрату ваги. При первинній діагностиці периферичні лімфатичні вузли (л/в) пальпаторно визначались конгломератами на шиї справа до 3 см у діаметрі. За даними комп'ютерної томографії від 23.10.08, справа на шиї л/в до 20 мм, у передньому середостінні визначалось утворення 88×66×160 мм, неоднорідної щільності, що огортає судини, піддіафрагмальні л/в до 3 см у діаметрі; гемоглобін 83 г/л, альбумін 35 г/л. На основі патогістологічного дослідження (ПГЗ) біопсійного матеріалу л/в шиї справа встановлено діагноз: лімфома Ходжкіна, ст. III В з ураженням л/в шиї справа, середостіння, заочеревинних л/в, варіант нодулярний склероз, кл. гр. 2. ПГЗ № 30736/2008 від 17.11.2008 - лімфома Ходжкіна, варіант нодулярний склероз. У хворої визначено 2 фактори несприятливого прогнозу - низькі рівні гемоглобіну та альбуміну. Отже, пацієнтка належить до групи високого ризику.

Додатково було досліджено поліморфізм гена GSTP1, використовуючи геномну ДНК, отриману з периферичної крові хворої методом ПЛР з детекцією результатів у режимі реального часу на приладі 7500 Real-Time PCR Systems фірми Applied Biosystems (США). У хворої було визначено гомозиготний тип успадкування алелі дикого типу (Ile/Ile). Отже, можна прогнозувати несприятливий перебіг захворювання.

З приводу лімфоми Ходжкіна, III В стадії, проведено 6 курсів поліхіміотерапії за схемою BEACOPP-еск. Отримано часткову відповідь на терапію. Через 16 міс. зареєстровано рецидив захворювання в шийно-надключичні л/в з обох боків, середостіння та легені, що підтверджує несприятливий перебіг ЛХ у даної хворої.

II. Хворий Ф-к, 1979 р. н., історія хвороби № 9831.

Був прийнятий у відділення онкогематології Національного інституту раку в березні 2009 р. зі скаргами на підвищення температури тіла до 38 °С, сухий кашель, зниження маси тіла на 16 кг за 3 місяці. При первинній діагностиці пальпаторно визначались надключичні л/в праворуч і ліворуч до 2,7 см, аксиллярні - праворуч та ліворуч до 3,5 см. За даними комп'ютерної томографії від 20.10.08 на шиї з обох боків л/в збільшені до 20 мм, надключичні - до 27 мм, у передньому середостінні - л/в до 15 мм, 34×29 мм, під куполом діафрагми - 44×22 мм, від 20 до 35×15 мм, 32×20 мм. 10.11.2008 р. проведено біопсію надключичного л/в ліворуч. На основі ПГЗ біопсійного матеріалу встановлено діагноз: лімфома Ходжкіна, ст. III В з ураженням шийних, надключичних, аксиллярних і заочеревинних л/в, л/в середостіння та пахово-здухвинних, варіант нодулярний склероз, кл. гр. 2. ПГЗ № 30933/2008 від 17.11.2008 - лімфома Ходжкіна, варіант нодулярний склероз. У хворого визначений 1 фактор несприятливого прогнозу - чоловіча стать. Отже, пацієнт належить до групи високого ризику.

Додатково було досліджено поліморфізм гена GSTP1, використовуючи геномну ДНК, отриману з периферичної крові хворого методом ПЛР з детекцією результатів у режимі реального часу на приладі 7500 Real-Time PCR Systems фірми Applied Biosystems (США). У хворого було визначено гомозиготний тип успадкування алелі дикого типу (генотип Ile/Ile). Отже, можна прогнозувати несприятливий перебіг захворювання.

З приводу лімфоми Ходжкіна, III В стадії, проведено 6 курсів поліхіміотерапії за схемою BEACOPP-еск та променеви терапію на аксиллярні л/в з досягненням повної відповіді. Через 15 міс. у пацієнта зареєстровано рецидив захворювання в шийно-надключичні л/в, легені, що підтверджує несприятливий перебіг ЛХ у даного хворого.

Отже, визначення поліморфізму гена GSTP1 у хворих на пізні стадії ЛХ, дає можливість прогнозувати несприятливий перебіг захворювання (ранні та пізні рецидиви захворювання) у хворих групи високого ризику в разі визначення генотипу Ile/Ile, що дозволяє проводити більш інтенсивну хіміотерапію першої лінії, вчасний перехід на терапію другої лінії з подальшою ВДХТ з АТКМ і подовжити безрецидивну виживаність таких хворих.

Джерела інформації:

1. Diehl V. Part II: Hodgkin's lymphoma-diagnosis and treatment / V. Diehl, R.K. Thomas, P. Re // Lancet Oncol. - 2004. - V. 5, № 1. - P. 19-26.

2. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина: прогностические признаки сегодня / Е.А. Демина // Современная онкология. - 2006. - Т. 8, № 4. - С. 4-8.

3. Иммунологические критерии прогноза при лимфоме Ходжкина / Г.Н. Тумян, Н.Н. Тупицын, Н.А. Пробатова [и др.] // Иммунология гемопоза. - 2007. - Т. 4, № 1. - С. 34-56.

4. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group / A. Josting, U. Rueffer, J. Franklin [et al.] // Blood. - 2000. - V. 96, № 4. - P. 128-1286.

5. Diehl V. From the tumor cell to the cure of Hodgkin's Disease / V. Diehl // Ann. Oncol. - 2002. - V. 13. - P. 22-24.
6. Hayes J.D. Glutathione transferases / J.D. Hayes, J.U. Flanagan, I.R. Jowsey // Annu Rev. Pharmacol. Toxicol. - 2005. - V. 45. - P. 51-88.
- 5 7. Hasenclever D. The disappearance of prognostic factors in Hodgkin's disease / D. Hasenclever // Annals of Oncology. - 2002. - V. 13, № 1. - P. 75-78 (найближчий аналог).

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 Спосіб визначення прогнозу перебігу захворювання у хворих на пізні стадії лімфоми Ходжкіна групи високого ступеня ризику, що включає визначення факторів несприятливого прогнозу (вік понад 45 років, чоловіча стать, IV стадія захворювання, рівень гемоглобіну < 105 г/л, рівень альбуміну в сироватці крові < 40 г/л, лейкоцитоз $> 15 \times 10^9$ /л і лімфопенія $< 0,6 \times 10^9$ /л або кількість лімфоцитів у формулі крові < 8 %), який **відрізняється** тим, що у пацієнтів додатково
- 15 досліджують поліморфізм гена глутатіон-S-трансферази Р1 методом полімеразної ланцюгової реакції з детекцією результатів у режимі реального часу і при визначенні гомозиготного типу успадкування алелі дикого типу (генотип ІІе/ІІе) прогнозують несприятливий перебіг захворювання.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

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