



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **85313**

(13) **U**

(51) МПК

**G01N 33/53** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 08015**

(22) Дата подання заявки: **25.06.2013**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **11.11.2013**

(46) Публікація відомостей **11.11.2013, Бюл.№ 21**  
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Іщенко Ксенія Борисівна (UA),  
Чистяков Роман Сергійович (UA),  
Волос Лілія Іванівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.  
ГОРЬКОГО,  
пр. Ілліча, 16, м. Донецьк-3, 83003 (UA)**

## (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ П'ЯТИРІЧНОЇ ВИЖИВАНOSTІ БЕЗ ПРОГРЕСУВАННЯ ПУХЛИНИ У ХВОРИХ НА РАК НИРКОВОЇ МИСКИ ПІСЛЯ РАДИКАЛЬНОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

### (57) Реферат:

Спосіб прогнозування п'ятирічної виживаності без прогресування пухлини у хворих на рак ниркової миски після радикального хірургічного лікування шляхом дослідження гістологічних препаратів операційного матеріалу пухлини, забарвлених гематоксиліном і еозином та моноклональними антитілами до Ki-67 клітин. При цьому додатково гістологічні препарати забарвлюють моноклональними антитілами до CK7 і CK20, сканують автоматичним або ручним способом всю площу зрізу тканини пухлини і виявляють наявність в просвіті лімфатичних і/або кровоносних судин структурно збережених пухлинних клітин, що експресують CK7+, CK20+ і Ki-67+, і за відсутності таких пухлинних клітин, прогнозують п'ятирічну виживаність без прогресування пухлини.

**UA 85313 U**



Спосіб належить до медицини, а саме до онкології, урології й патологічної анатомії, і може бути використаний для об'єктивної оцінки прогнозування п'ятирічної виживаності без прогресування у хворих на рак ниркової миски після радикального хірургічного лікування.

В даний час вибір методу лікування та визначення прогнозу подальшого лікування захворювання базуються на традиційних прогностичних факторах - глибині інвазії і ступеня диференціювання перехідно-клітинного раку [1].

Відомий спосіб прогнозування п'ятирічної виживаності у хворих на рак ниркової миски та сечоводу, що включає визначення глибини інвазії [2, 3] і ступеня диференціювання раку [4].

Недоліками обох способів є відсутність характеристик, які безпосередньо вказують на проліферативну активність пухлинних клітин, і суб'єктивізм дослідження, що знижує точність прогнозування.

Відомий спосіб, вибраний як найближчий аналог, при якому прогнозування п'ятирічної виживаності без прогресування у хворих на рак ниркової миски і сечоводу після радикального хірургічного лікування здійснюється за рахунок оцінки проліферативної активності ракових клітин шляхом розрахунку в біопсійному та операційному матеріалі параметрів розподілу індексу проліферації Ki-67 [5].

Недоліком способу є те, що індекс проліферації пухлинних клітин різних варіантів уротеліального раку не завжди дозволяє повноцінно судити про їх біологічну активність і не відображає всієї повноти наявних у них імунологічних, біохімічних і генетичних змін, що відповідають злоякісній трансформації.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалення способу прогнозування п'ятирічної виживаності без прогресування у хворих на рак ниркової миски після радикального хірургічного лікування шляхом дослідження біоптату новоутворення, в якому підвищення точності прогнозу п'ятирічної виживаності без прогресування у хворих на рак ниркової миски досягається за рахунок того, що виготовляють серійні гістологічні препарати, забарвлюють їх, сканують автоматичним або ручним способом всю площу зрізу тканини пухлини і виявляють наявність в просвіті лімфатичних і/або кровоносних судин структурно збережених пухлинних клітин, що експресують цитокератини CK7+, CK20+ і Ki-67+, що дозволяє визначити тканинну приналежність пухлини (CK7+ - маркер уротеліального раку, CK20+ - маркер нирково-клітинного раку), її проліферативний потенціал (експресія Ki-67+) і прояв біологічної агресії (наявність в просвіті судин структурно і функціонально збережених пухлинних клітин), що дозволяє прогнозувати п'ятирічну виживаність без прогресування.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі прогнозування п'ятирічної виживаності без прогресування пухлини у хворих на рак ниркової миски після радикального хірургічного лікування шляхом дослідження гістологічних препаратів операційного матеріалу пухлини, забарвлених гематоксином і еозином та моноклональними антитілами до Ki-67 клітин, згідно з корисною моделлю, додатково гістологічні препарати забарвлюють моноклональними антитілами до CK7 і CK20, сканують автоматичним або ручним способом всю площу зрізу тканини пухлини і виявляють наявність в просвіті лімфатичних і/або кровоносних судин структурно збережених пухлинних клітин, що експресують CK7+, CK20+ і Ki-67+, і за відсутності таких пухлинних клітин, прогнозують п'ятирічну виживаність без прогресування пухлини.

Спосіб здійснюють наступним чином.

Після виконання радикальної хірургічної операції і видалення пухлини ниркової миски виготовляють гістологічні зрізи. Гістологічні препарати депарафінують, забарвлюють гематоксином і еозином і обробляють антитілами до цитокератинів CK7, CK20 і до Ki-67, потім сканують автоматичним або ручним способом всю площу зрізу тканини пухлини і мікроскопічним методом виявляють наявність у просвіті лімфатичних і/або кровоносних судин пухлинних клітин, що експресують цитокератини CK7+, CK20+ і Ki-67+. За відсутності в просвіті судин пухлинних клітин прогнозують п'ятирічну виживаність без прогресування у хворих на рак ниркової миски та сечоводу після радикального хірургічного лікування. За наявності в просвіті лімфатичних і/або кровоносних судин структурно збережених пухлинних клітин, що експресують цитокератини CK7+, CK20+ і антиген-позитивні клітин до Ki-67+, прогнозують прогресування хвороби.

Метод заснований на ретроспективному дослідженні 69 спостережень хворих на уротеліальний рак ниркової миски і сечоводу після радикальної хірургічної операції і видалення уротеліальної пухлини верхніх сечовивідних шляхів у терміни від 1 року до 10 років.

Приклад № 1

Хворий Б., 69 років, знаходився у відділенні урології Донецького протипухлинного центру (ДОПЦ) з 07.10.2006 по 29.10.2006 року (історія хвороби № 10399). Скарги при надходженні до стаціонару на біль в лівій поперековій області, макрогематурію, загальну слабкість.

Вважає себе хворим протягом року, коли вперше зазначив домішки крові в сечі. Стан погіршився в останні 3 доби. При УЗД виявлено утворення лівої ниркової миски.

Наявність в анамнезі туберкульозу, СНІДу, вірусних гепатитів, венеричних захворювань, черевного тифу, глистів заперечує. Гемотрансфузій не було. Сліду не медичних ін'єкцій немає.

5 При об'єктивному обстеженні нирки не пальпуються. Область їх безболісна. Симптом поколювання позитивний зліва. У легенях перкуторно-легеневий звук, аускультативно - везикулярне дихання. ЧДД - 18 за хв. ЧСС - 80 за хв. АТ-140/80 мм РТ.ст. Випорожнення у нормі.

10 Група крові - А (II) Rh позитивна. Загальний аналіз крові: Ер - 4,8 т/л, Нв - 149 г/л, Л - 7,6 г/л, ШОЕ - 20. Загальний аналіз сечі: щільність 1020, Ер - 5-6 в п/з. Л - 2-4 в п/з. Коагулограма - норма. Сечовина - 10,0 ммоль/л, креатинін - 0,11 ммоль/л.

За даними комп'ютерної томографії у лівій нирці в середньому сегменті визначається новоутворення з нерівними контурами, неоднорідної структури, розмірами 7,3×6,7×5,3 см, що розповсюджується в порожнинну систему нирки і здавлює її. У правій нирці кіста верхнього полюса до 4 см. Сечовий міхур без особливостей. Оглядовий знімок легень без особливостей.

Клінічний діагноз: злоякісне новоутворення нирково-мискової області зліва.

08.10.06: виконана операція: радикальна нефруретероектомія зліва. Післяопераційний період з боку рани гладкий, отримувач відповідний курс терапії в повному обсязі. Випищується під спостереження в уролога (хірурга) за місцем проживання.

20 Патологоанатомічний діагноз (№ 61763-90): перехідноклітинний рак нирки низького ступеня диференціювання.

Проведено додаткове морфологічне дослідження. Виготовлені серійні гістологічні препарати, пофарбовані гематоксиліном і еозином і виконано імуногістохімічне типування з моноклональними антитілами до СК7, СК20 і до Ki-67. Після чого ручним способом мікроскопічно здійснили сканування всієї площі зрізу тканини пухлини на предмет пошуку в просвіті лімфатичних і кровоносних судин пухлинних клітин, що експресують СК7 + і Ki-67 +. Пухлинних клітин не виявлено. Зроблено прогноз про п'ятирічну виживаність без прогресування раку ниркової миски після радикального хірургічного лікування.

30 Оглянутий онкологом в ДООПЦ: - через 3 місяці (05.02.2007), через 1 рік (23.11.2007), 3 роки (20.11.2009) і 5 років (15.11.2011). При УЗД області нирок, сечового міхура, КТ заочеревинного простору ознак продовження хвороби немає.

Приклад № 2

35 Хворий С., 49 років, перебував на лікуванні у відділенні урології Донецького обласного протипухлинного центру в період з 10.02.2012 22.02.2012 року (історія хвороби № 85997). Поступив ургентно.

40 При надходженні скарги на болі в лівій поперековій області, прискорене сечовипускання, макрогематурію. Вважає себе хворим протягом 10 днів, після того як відзначив наявність крові в сечі. У 2003 році травма лівої нирки, субкапсулярна гематома лівої нирки. Наявність в анамнезі життя туберкульозу, СНІДу, вірусних гепатитів, венеричних, захворювань, черевного тифу, глистів заперечує. Гемотрансфузій не було. Сліду не медичних ін'єкцій немає. Алергія на новокаїн, пеніцилін, препарати йоду.

45 При об'єктивному обстеженні зазначено: в легенях перкуторно-легеневий звук, аускультативно - везикулярне дихання. Нирки не пальпуються, область їх болюча зліва. Симптом поколювання позитивний зліва. Група крові - АВ (IV) Rh позитивна. Загальний аналіз крові: Ер - 4,98 т/л, Нв - 133 г/л, Л - 8 г/л, ШОЕ - 27. Загальний аналіз сечі: щільність 1019, Ер-од в п/з. Л - од в п/з. Коагулограма - норма. Сечовина - 6,2 ммоль/л, креатинін - 99 мкмоль/л. ПСА - 0,362 нг/мл. RW-05/02/13 негативна.

За даними УЗД і комп'ютерної томографії нирки звичайної форми розташування. В області лівої ниркової миски визначається новоутворення округлої форми розмірами 6,4×7,0 см.

50 За даними рентгенологічного обстеження 08.02.12: в обох легень патології не виявлено.

За даними ренографії від 18.12.12: секреторно-екскреторна функція нирок не порушена.

11.02.13: виконана операція: Радикальна нефруретероектомія з адреналектомією зліва. Післяопераційний період з боку рани гладкий, отримав курс хіміотерапії в повному обсязі.

Клінічний діагноз: пухлина лівої ниркової миски T2N0M0.

55 Гістологічне заключення: № 10678-10701 від 16.02.2012: Перехідно-клітинний рак низького ступеня диференціювання. Наднирник і лімфатичні вузли без пухлинного росту.

60 Проведено додаткове морфологічне дослідження. Виготовлені серійні гістологічні препарати, пофарбовані гематоксиліном і еозином, і виконано імуногістохімічне типування з моноклональними антитілами до СК7 і до Ki-67. Після чого ручним способом мікроскопічно здійснили сканування всієї площі зрізу тканини пухлини на предмет пошуку в просвіті

лімфатичних і кровоносних судин пухлинних клітин, що експресують CK7+ і Ki-67+. У просвіті трьох лімфатичних судин пухлинної тканини і в просвіті двох вен основи сосочків відмічено наявність комплексів низькодиференційованого перехідно-клітинного раку. Великі вогнища некрозу і крововиливів.

5 Зроблено прогноз: високий рівень ймовірності рецидиву пухлини в післяопераційному періоді.

Оглянутий онкологом в ДОПЦ: - через 3 місяці відмічено наявність пухлинного росту в стінці сечового міхура. Через 6 місяців - виявлено поодинокі метастази в нижній частці лівої і правої легені. Через 10 місяців хворий С. помер від множинних метастазів у легені та печінку.

10 Пропонований спосіб дозволяє підвищити точність прогнозу, адекватність вибору подальшого лікування раку ниркової миски.

Джерела інформації:

1. Завьялова Е.С., Корнеев И.А., Ягмуров О.Д., Аль-Шукри А.С. Значение классических морфологических признаков для прогнозирования течения переходного-клеточного рака мочевого пузыря. // Нефрология - 2010. - Том 14, № 1. С. 81-85.

2. Lehmann J., Suttman H., Kovac I. et al. Transitional cell carcinoma of the ureter: prognostic factors influencing progression and survival. Eur Urol 2007 May; 51(5):1281-8.

3. Корнеев И.А. Комплексная оценка прогностических факторов при выборе метода лечения больных поверхностным и местно-распространенным раком уротелия // Нефрология - 2006. - Том 10, № 1. С. 86-92.

4. Mahul B Amin. Histological variants of urothelial carcinoma:diagnostic, therapeutic and prognostic implications / Modern Pathology (2009) 22, S96-S118.

5. Патент 2281698, RU, МПК А61В10/00, G01N33/53. Способ прогнозирования пятилетней выживаемости без прогрессирования у больных раком почечной лоханки и мочеточника после радикального хирургического лечен: / Аль-Шукри Сальман Хасунович (RU), Рыбакова Марина Григорьевна (RU), Козлов Владимир Викторович (RU), Корнеев Игорь Алексеевич (RU) - № 2004136443/14; Заявлено 14.12.2004; Опубл. 20.08.2006.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

30 Спосіб прогнозування п'ятирічної виживаності без прогресування пухлини у хворих на рак ниркової миски після радикального хірургічного лікування шляхом дослідження гістологічних препаратів операційного матеріалу пухлини, забарвлених гематоксиліном і еозином та моноклональними антитілами до Ki-67 клітин, який **відрізняється** тим, що додатково

35 гістологічні препарати забарвлюють моноклональними антитілами до CK7 і CK20, сканують автоматичним або ручним способом всю площу зрізу тканини пухлини і виявляють наявність в просвіті лімфатичних і/або кровоносних судин структурно збережених пухлинних клітин, що експресують CK7+, CK20+ і Ki-67+, і за відсутності таких пухлинних клітин, прогнозують п'ятирічну виживаність без прогресування пухлини.

40

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

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