



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **85576** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61B 10/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

| | |
|---|---|
| (21) Номер заявки: u 2013 06459 | (72) Винахідник(и): Крячок Ірина Анатоліївна (UA), Мартинчик Аріна Валеріївна (UA), Титоренко Ірина Борисівна (UA), Новосад Ольга Ігорівна (UA) |
| (22) Дата подання заявки: 24.05.2013 | |
| (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.11.2013 | |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2013, Бюл.№ 22 | (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). В біопсійному матеріалі додатково досліджують рівень експресії імуногістохімічних маркерів CD10, MUM1 і Bcl6. При низькому рівні цитоплазматичної експресії CD10 в менш ніж 70 % пухлинних клітин та високому рівні ядерної експресії MUM1 та Bcl6 в більш ніж 80 % пухлинних клітин прогнозують несприятливий перебіг захворювання.

UA 85576 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.

Неходжкінські дифузні В-великоклітинні лімфоми (ДВБКЛ) складають 30-35 % неходжкінських лімфом та понад 80 % усіх агресивних лімфом [1].

Незважаючи на досягнуті успіхи терапії ДВБКЛ при застосуванні антрацикліновмісних режимів поліхіміотерапії (ПХТ) з ритуксимабом, у 10-15 % хворих відмічається первинна рефрактерність (відсутність відповіді чи рецидив протягом трьох місяців після завершення терапії), а у 20-25 % рецидив захворювання виникає після отримання відповіді на ініціальну терапію [2]. Доведено, що даний тип лімфоми не є однорідним, а представлений гетерогенною групою захворювань, які, незважаючи на морфологічну подібність, відрізняються за клінічними проявами, імунологічними, генетичними характеристиками та результатами терапії [3]. На сьогодні розподіл хворих на групи ризику проводять за міжнародним прогностичним індексом (МПІ). Даний метод заснований на клінічних параметрах і не враховує усіх біологічних та генетичних особливостей пухлини (наприклад, експресії імуногістохімічних маркерів CD10, MUM1 та Bcl6) [4, 5].

За найближчий аналог вибрано спосіб прогнозування відповіді на лікування у хворих на неходжкінські В-великоклітинні лімфоми за допомогою визначення МПІ, який включає: вік хворого, рівень лактатдегідрогенази, загальний стан хворого, стадію захворювання та кількість екстранодальних уражень [Nicolaides C. Prognostic factors in aggressive non-hodgkin's lymphomas / C. Nicolaides, S. Dimou, N. Pavlidis // Oncologist. 1998. - Vol. 3. - P. 189-197] [6], за яким факторами несприятливого прогнозу вважаються: вік понад 60 років, підвищений рівень лактатдегідрогенази, що визначається біохімічним аналізом венозної крові, статус за шкалою ECOG 2-4, III-IV стадії захворювання та більше одного екстранодального ураження. За наявності трьох і більше факторів несприятливого прогнозу, хворого відносять до групи високого ризику, а двох і менше - до групи низького ризику.

Позитивним у прототипі є можливість прогнозування несприятливого перебігу захворювання на ДВБКЛ до початку терапії, економічність та зручність використання способу.

Недоліком прототипу є те, що МПІ ґрунтується лише на клініко-лабораторних, а не враховує імуногістохімічні характеристики пухлини.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих на неходжкінські В-великоклітинні лімфоми шляхом додаткового визначення експресії імуногістохімічних маркерів CD10, MUM1 та Bcl6, що дозволить точніше прогнозувати перебіг захворювання та проводити інтенсифіковану хіміотерапію першої лінії та подовжити безрецидивну виживаність пацієнтів.

Поставлена задача вирішується таким чином:

У хворих на ДВБКЛ за біопсійним матеріалом додатково визначають рівень експресії імуногістохімічних маркерів CD 10, MUM1 і Bcl6 та прогнозують: несприятливий перебіг захворювання - при низькому рівні цитоплазматичної експресії CD10 у менш ніж 70 % пухлинних клітин і високому рівні ядерної експресії MUM1 та Bcl6 у більш ніж 80 % пухлинних клітин; сприятливий перебіг захворювання - при високому рівні цитоплазматичної експресії CD10 у більш ніж 80 % пухлинних клітин.

Перевагами даного способу прогнозування відповіді на терапію є можливість виокремити групу пацієнтів з несприятливим перебігом захворювання, незалежно від МПІ, що передбачає інтенсифікацію хіміотерапії шляхом підвищення дози, кількості хіміопрепаратів чи зменшення інтервалів між курсами хіміотерапії.

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

I. Хворий Т-н, 1971 р. н., історія хвороби № 3927.

Був прийнятий у відділення онкогематології Національного інституту раку у квітні 2012 року, коли за даними комп'ютерної томографії (КТ) поперекового відділу виявили пухлину заочеревинного простору. Проведено пункційну біопсію утворення. При первинній діагностиці периферичні лімфатичні вузли (л/в) пальпаторно не визначалися. За даними КТ від 11.06.12 - на шиї поодинокий л/в 7 мм. У передньому середостінні л/в 12 мм. Селезінка 125×43×130 мм. Збільшені л/в в гепатопанкреатичній зв'язці, 17-19 мм, праворуч від черевного стовбура 89×56 мм. За результатами патогістологічного (ПГЗ) № 24070-72/12 та імуногістохімічного досліджень (ІГХД) № 830/12 від 31.05.12 - CD 45+, CD 20+, PAX5+, Cytokeratin Clone, Ki67 80 % - дифузна В-великоклітинна лімфома. На основі отриманих даних встановлено діагноз: неходжкінська В-великоклітинна лімфома, ст. IIIA з ураженням л/в гепатопанкреатичної зв'язки, заочеревинних л/в праворуч, л/в середостіння, кл. гр. 2. МПІ - група низького ризику.

Додатково на біопсійному матеріалі досліджено такі імуногістохімічні маркери як CD10, Bcl6, MUM1. У хворого визначено низький рівень цитоплазматичної експресії CD10 в 50 % пухлинних клітин та високий рівень ядерної експресії Bcl6 та MUM1 у 95 % пухлинних клітин.

З приводу ДВБКЛ, IIIA стадії проведено 4 курси ПХТ за схемою R-CHOP, променеву терапію на заочеревинні л/в в сумарній осередковій дозі (СОД) 30 Гр. Для оцінки відповіді на терапію проведено позитронно-емісійну томографію та КТ-дослідження. За результатами цих методів у хворого виявлено залишкову активність пухлинної маси в заочеревинному просторі. Отримано часткову відповідь на терапію, що підтверджує несприятливий перебіг ДВБКЛ у даного хворого.

II. Хворий П-й, 1953 р. н., історія хвороби № 6803.

Був прийнятий у відділення онкогематології Національного інституту раку на початку травня, коли з'явився збільшений л/в на шиї праворуч, що швидко збільшувався в розмірах. 7.06.10 проведено ексцизійну біопсію надключичного л/в праворуч. За даними ПГЗ № 19697-70/2010 та ІГХД № 537 від 23.06.2010: CD30-, CD20+, Bcl2+, Ki67 40 % - дифузна В-великоклітинна лімфома. МПІ - група високого ризику.

Додатково досліджено такі імуногістохімічні маркери як CD10, Bcl6, MUM1. У хворого визначено низький рівень цитоплазматичної експресії CD10 в 30 % пухлинних клітин та високий рівень ядерної експресії Bcl6 та MUM1 у 88 % пухлинних клітин.

За даними КТ від 28.05.10: на шиї праворуч виявлено збільшені л/в від 10 мм до 47×35 мм, у підщелепній ділянці конгломерат 46×52 мм, у надключичній - від 10 до 58×41 мм, задньошийні 29×19 мм, надключичні 23×16 мм, праворуч підщелепний 13 мм, шийні 14×18 мм, правий аксиллярний до 8 мм, у передньому середостінні 24×14 мм, паратрахеальні 22×18 мм. Селезінка 162×60×145 мм з вогнищем до 4 мм, пахові л/в до 8 мм. На основі отриманих даних встановлено діагноз: неходжкінська В-великоклітинна лімфома з ураженням л/в середостіння, шийно-надключичних л/в, селезінки, пахових л/в, ст. IIIB, кл. гр. 2.

З приводу ДВБКЛ, IIIB стадії проведено 8 курсів ПХТ за схемою CHOP-14 та променевої терапії. На фоні променевої терапії у хворого розвинувся рецидив з ураженням центральної нервової системи (ЦНС) - первинно-рефрактерна форма захворювання, що підтверджує несприятливий перебіг ДВБКЛ у даного хворого.

III. Хвора С-а, 1982 р. н., історія хвороби № 5489.

Була прийнята у відділення онкогематології Національного інституту раку у грудні 2012 року, коли на виявили пухлину заочеревинного простору, проведено пункційну біопсію утворення. За даними КТ від 11.12.12 в заочеревинному просторі діагностовано утворення розміром 112×66×168 мм. Процес поширюється на заднє середостіння. Вільна рідина між петлями кишківника. Інші органи і системи - без особливостей. За результатами ІГХД № 830/12 (ПГЗ № 24070-72/12) від 31.05.12 - CD 45+, CD 20+, CD 30+, Cytokeratin Clone -, Ki67 70 % - дифузна В-великоклітинна лімфома. На основі отриманих даних встановлено діагноз: неходжкінська В-великоклітинна лімфома, IIIB з ураженням лівого яєчника, лівого наднирника, л/в заочеревинного простору та заднього середостіння, кл. гр. 2. МПІ - група високого ризику.

Додатково на біопсійному матеріалі було досліджено такі імуногістохімічні маркери як CD10, Bcl6, MUM1 та визначено низький рівень цитоплазматичної експресії CD10 в 10 % пухлинних клітин та високий рівень ядерної експресії Bcl6 та MUM1 в 96 % пухлинних клітин.

З приводу ДВБКЛ, IIIB стадії проведено 6 курсів ПХТ за схемою R-CHOP. За результатами проміжного КТ-дослідження у хворі відзначено наявність залишкової активної пухлинної маси в заочеревинному просторі (відповідь 58 %). Отримано часткову відповідь на терапію, що підтверджує несприятливий перебіг ДВБКЛ у даної хворої.

Отже, визначення рівня експресії таких імуногістохімічних маркерів як CD10, Bcl6 та MUM1 у хворих на ДВБКЛ (як високої, так і низької групи ризику згідно з МПІ) дає можливість прогнозувати несприятливий перебіг захворювання та проводити більш інтенсивну хіміотерапію першої лінії і продовжити безрецидивну виживаність таких хворих.

Джерела інформації:

1. Сивак Л.А. Прогностичне значення клініко-гематологічних та імунологічних показників при неходжкінських злоякісних лімфомах із зрілих (периферичних) В-клітин: автореф. ... д-ра мед. наук: 14.01.07 / Сивак Л.А. - К., 2009. - 35 с.

2. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group / M. Pfreundschuh, L. Trümper, A. Osterborg [et al.] // Lancet Oncol. - 2006. - Vol. 7. - P. 379-391.

3. 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.

4. Immunophenotype as prognostic factor for diffuse large B-cell lymphoma in patients undergoing clinical risk-adapted therapy / H. Veelken, S. Vik Dannheim, J.S. Moenting [et al.] // Ann. Oncol. - 2007. - Vol. 18, № 5. - P. 931-939.

5 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.

6. Nicolaides C. Prognostic factors in aggressive non-hodgkin's lymphomas / C. Nicolaides, S. Dimou, N. Pavlidis // Oncologist. - 1998. - Vol. 3. - P. 189-197 (прототип).

10

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 в біопсійному матеріалі додатково досліджують рівень експресії імуногістохімічних маркерів CD10, MUM1 і Bcl6 та при низькому рівні цитоплазматичної експресії CD10 в менш ніж 70 % пухлинних клітин та високому рівні ядерної експресії MUM1 та Bcl6 в більш ніж 80 % пухлинних клітин прогнозують несприятливий перебіг захворювання.

20

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