



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90064** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61B 10/00
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 14584	(72) Винахідник(и): Ткаля Юлія Георгіївна (UA), Воробйова Люся Іванівна (UA), Свінціцький Валентин Станіславович (UA), Лук'янова Наталія Юріївна (UA), Чехун Василь Федорович (UA)
(22) Дата подання заявки: 13.12.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.05.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.05.2014, Бюл.№ 9	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ, вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022 (UA), ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ОНКОЛОГІЇ І РАДІОБІОЛОГІЇ ІМ. Р.Є. КАВЕЦЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ, вул. Васильківська, 45, м. Київ, 03022 (UA)

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ВИЖИВАНOSTІ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКА

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування виживаності хворих на рак яєчника включає імуногістохімічне дослідження видаленого операційного матеріалу. При забарвленні ≤ 10 % клітин з рецепторами естрогенів, прогестерону і тестостерону прогнозують сприятливий перебіг захворювання.

UA 90064 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до онкології, і може бути використана для визначення прогнозу перебігу захворювання у хворих на серозний рак яєчника (РЯ) після оперативного втручання.

Сукупність результатів експериментальних, епідеміологічних та клінічних досліджень дозволяє віднести РЯ до групи гормонозалежних пухлин. Фактори ризику РЯ включають відсутність родів або знижена дітородна функція, безпліддя зі збереженням овуляції та ендокринне безпліддя, тривалий прийом препаратів, стимулюючих овуляцію [1, 2]. Важливе місце у канцерогенезі РЯ належить гормональному дисбалансу, що виявляється абсолютною та відносною гіперестрогенемією, яку розглядають як додатковий фактор ризику розвитку РЯ [3]. Доведено взаємозв'язок між особливостями метаболізму естрогенів і неklasичних фенолстероїдів, що утворюються шляхом конверсії андрогенів, та ризиком виникнення гормонозалежних пухлин, зокрема раку грудної залози, РЯ і раку ендометрія [4].

Встановлено, що яєчники продукують не тільки статеві стероїдні гормони, а й є тканиною-мішенню для них. Тобто, для реалізації гормонального стимулу необхідна достатня кількість відповідних рецепторів [5], а саме гормональний рецепторний статус визначає агресивність пухлин та перебіг захворювання [6, 7].

За найближчий аналог (прототип) вибрано спосіб прогнозування виживаності хворих на серозний РЯ [8], за яким прогнозування виживаності хворих на серозний РЯ визначають за результатами імуногістохімічного дослідження зразків пухлинної тканини за допомогою моноклональних антитіл (РЕ, клон IDS та РП, клон PgR636 (DakoCytomation, Данія) до рецепторів прогестерону та естрогенів, кількістю позитивно забарвлених клітин (індекс мітки - ІМ, %) для кожного з маркерів, порівнюють індекс мітки з пороговими величинами для визначення статистичної вірогідності 5-річної виживаності хворих.

Позитивним у прототипі є те, що визначення рівня рецепторів прогестерону і естрогенів у пухлинній тканині післяопераційного матеріалу дозволяє адекватно прогнозувати виживаність хворих на серозний РЯ.

Недоліком прототипу є те, що імуногістохімічне дослідження гормонального рецепторного статусу в пухлинній тканині післяопераційного матеріалу проводять без визначення рівня рецептора тестостерону, що не дозволяє більш адекватно прогнозувати виживаність хворих на серозний РЯ.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб прогнозування виживаності хворих на серозний РЯ шляхом імуногістохімічного дослідження гормонального рецепторного статусу (рецепторів до естрогенів, прогестерону, тестостерону) в пухлинній тканині яєчника післяопераційного матеріалу, що дасть можливість при забарвленні $\leq 10\%$ клітин з рецепторами естрогенів, прогестерону і тестостерону прогнозувати сприятливий перебіг захворювання.

Поставлена задача вирішувалась наступним чином.

Хворим з діагнозом: Tumor ovariorum, кл. гр. Іа або Cr ovariorum ІІІ ст., після неоад'ювантної поліхіміотерапії, кл. гр. ІІ, проводять хірургічне втручання в обсязі циторедуктивної операції. Видалений післяопераційний матеріал відправляють на патоморфологічне дослідження. Проводять аналіз патоморфологічного висновку з визначенням гістотипу пухлини яєчника. При діагностуванні серозного РЯ проводять імуногістохімічне дослідження зразків пухлинної тканини яєчника з допомогою моноклональних антитіл (anti-Human Estrogen Receptor alfa Clone 1D5 (DakoCytomation, Denmark), anti-Human Progesterone Receptor Clone PgR 636 (DakoCytomation, Denmark), testosterone antibody Clone GTX72779 (GeneTex, USA) до рецепторів естрогенів, прогестерону, тестостерону. Визначають кількість позитивно забарвлених клітин для кожного з маркерів. Рецепторний статус вважається позитивним при забарвленні більше 10 % клітин. При забарвленні $\leq 10\%$ клітин з рецепторами естрогенів, прогестерону і тестостерону прогнозують сприятливий перебіг захворювання.

Перевагою розробленого способу є можливість більш адекватного прогнозування виживаності хворих на серозний РЯ після хірургічного втручання та може застосовуватися в клінічній практиці.

Переконалим доказом ефективності застосування запропонованого способу прогнозування є витяги з історій хвороб 4 хворих.

Приклад 1

Хвора В., 50 років (історія хвороби № 1597), госпіталізована у відділення онкогінекології 05.03.03 р. з діагнозом: Tumor ovariorum, кл. гр. Іа. 06.03.03 р. виконана операція пангістеректомія І типу, оментектомія. ПГВ № 5172-81/2003 від 17.03.03 р.: помірно диференційований серозний залозисто-папілярний рак яєчників, карциноматоз сальника та маточних труб. Імуногістохімічне дослідження пухлини яєчника: РЕ «-», РП «-», РТ «-». Діагноз

після операції: Cr ovariorum IIIC ст., pT3cN1M0G2, кл. гр. II. Хвора отримала 6 курсів ад'ювантної поліхіміотерапії за схемами: 2 курси ТР (паклітаксел, цисплатин) та 4 курси САР (циклофосфан, доксорубіцин, цисплатин). Пацієнтка перебуває під спостереженням 10 років. Проходить стандартне диспансерне обстеження: фізикальний та гінекологічний огляд; КТ та УЗД черевної порожнини, заочеревини, малого таза та регіонарних лімфатичних вузлів; СА-125 та HE-4 крові. Рес. morbi не виявлено.

Приклад 2

Хвора С, 48 років (історія хвороби № 7066), госпіталізована у відділення онкогінекології 28.10.01 р. з діагнозом: Tumor ovariorum, кл. гр. Ia. 29.10.01 р. виконана операція пангістеректомія I типу, оментектомія, біопсія парааортальних лімфатичних вузлів. ПГВ № 20602-13/2001 від 05.11.01 р.: низькодиференційований серозний залозисто-папілярний рак яєчників, карциноматоз сальника. Імуногістохімічне дослідження пухлини яєчника: РЕ «-», РП «-», РТ «-». Діагноз після операції: Cr ovariorum IIIC ст., pT3cN1M0G3, кл. гр. II. Хвора отримала 6 курсів ад'ювантної поліхіміотерапії за схемою СМР (циклофосфан, метотрексат, карбоплатин). Пацієнтка перебуває під спостереженням 11 років. Проходить стандартне диспансерне обстеження: фізикальний та гінекологічний огляд; КТ та УЗД черевної порожнини, заочеревини, малого таза та регіонарних лімфатичних вузлів; СА-125 та HE-4 крові. Рес. morbi не виявлено.

Приклад 3

Хвора М., 50 років (історія хвороби № 6385), госпіталізована у відділення онкогінекології 16.08.04 р. з діагнозом: Cr ovariorum III ст., асцит, кл. гр. II. 17.08.07 р. виконана операція пангістеректомія I типу, оментектомія. ПГВ № 20336-47/2004 від 21.08.04 р.: низькодиференційований серозний залозисто-папілярний рак яєчників. Карциноматоз сальника. Імуногістохімічне дослідження пухлини яєчника: РЕ «+» (40 %), РП «+» (80 %), РТ «+» (20 %). Діагноз після операції: Cr ovariorum IIIC ст., pT3cN1M0G3, кл. гр. II. Хвора отримала 5 курсів ад'ювантної поліхіміотерапії за схемою САР (циклофосфан, доксорубіцин, карбоплатин). Prolongatio morbi з грудня 2004 р. Хвора померла 10.02.05 р. Загальна виживаність 7 місяців.

Приклад 4

Хвора Д., 50 років (історія хвороби № 1730), госпіталізована у відділення онкогінекології 12.03.03 р. з діагнозом: Tumor ovariorum, кл. гр. Ia. 13.03.03 р. виконана операція пангістеректомія I типу, оментектомія. ПГВ № 5699-708/2003 від 21.03.03 р.: низькодиференційований серозний залозисто-папілярний рак яєчників, карциноматоз сальника і маткових труб. Імуногістохімічне дослідження пухлини яєчника: РЕ «+» (40 %), РП «+» (35 %), РТ «+» (30 %). Діагноз після операції: Cr ovariorum IIIC ст., pT3cN1M0G3, кл. гр. II. Хвора отримала 5 курсів ад'ювантної поліхіміотерапії за схемою САР (циклофосфан, доксорубіцин, карбоплатин). Prolongatio morbi з січня 2004 р. Хвора померла 01.07.04 р. Загальна виживаність 1 рік 4 місяці.

Джерела інформації:

1. Landen J.C.N. Early stages of the pathogenesis of ovarian cancer / J.C.N. Landen, M.J. Birrer, A.K. Sood // J. Clin. Oncol.-2008. - Vol. 26, № 6. - P. 149-160.
2. Disaia P.J. Клиническая онкогинекология / P.J. Disaia, W.T. Creasman. - М.: Рид Элсивер, 2012. - № 3.-346 с.
3. Горбунова В.А. Диагностика и лечение рака яичников / В.А. Горбунова. - М.: МИА, 2011. - 248 с.
4. Урманчеева А.Ф. Практическая онкогинекология: избранные лекции / А.Ф. Урманчеева, С.А. Тюлядин, В.М. Моисеенко. - СПб.: Центр ТОММ, 2008. - 400 с.
5. Expression of the estrogen and progesterone receptors as prognostic factor in serous ovarian cancer / L.G. Buchynska, N.P. Iurchenko, V.N. Grinkevych [et al.] // Experimental. Oncol.-2009. - Vol. 31, № 1. - P. 48-51.
6. Correlation between immunohistochemical biomarkers expression and prognosis of ovarian carcinomas in tunisian patients / L. Ayadia, S. Chaabounia, A. Khabira [et al.] // World J. Oncol.-2010. - Vol. 1, № 3. - P. 118-128.
7. Estrogen receptor alpha expression in ovarian cancer predicts longer overall survival / A. Halon, V. Materna, M. Drag-Zalesinska [et al.] // Pathol. Oncol. Res.-2011. - Vol. 17, № 3. - P. 511-518.
8. Пат. № 48765, UA, МПК G01N 33/48. Спосіб прогнозування виживаності хворих на серозний рак яєчника за допомогою визначення прогестерону-естрогенового статусу пухлин / Бучинська Л.Г., Юрченко Н.П., Грінкевич В.М. [та ін.]; заявник та патентовласник Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України (UA). - № u200913464; заявл. 24.12.2009; опубл. 25.03.2010. бюл. № 6 (прототип).

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування виживаності хворих на рак яєчника, що включає імуногістохімічне дослідження видаленого операційного матеріалу, який **відрізняється** тим, що при забарвленні $\leq 10\%$ клітин з рецепторами естрогенів, прогестерону і тестостерону прогнозують сприятливий перебіг захворювання.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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