



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94106** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61B 10/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2014 05852</b>	(72) Винахідник(и): <b>Крячок Ірина Анатоліївна (UA), Новосад Ольга Ігорівна (UA), Грабовий Олександр Миколайович (UA), Антонюк Сергій Анатолійович (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>30.05.2014</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>27.10.2014</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>27.10.2014, Бюл.№ 20</b>	(73) Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ, вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022 (UA)</b>

## (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ З ПІЗНІМИ СТАДІЯМИ ЛІМФОМИ ХОДЖКІНА ГРУПИ ВИСОКОГО СТУПЕНЯ РИЗИКУ

### (57) Реферат:

Спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих з пізніми стадіями лімфоми Ходжкіна групи високого ступеня ризику включає визначення факторів несприятливого прогнозу (вік понад 45 років, чоловіча стать, IV стадія захворювання, показники гемоглобіну  $< 105$  г/л, 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  $< 8$  %). Додатково імуногістохімічним методом у пухлинних клітинах досліджують експресію антигену Ki-67 та при рівні  $> 45$  % прогнозують несприятливий перебіг захворювання.

**UA 94106 U**



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

"Золотим стандартом" лікування хворих на ЛХ є схеми поліхіміотерапії ABVD та BEACOPP-базовий, які дають можливість досягти повної ремісії у 50-60 % хворих III-IV стадії [1-2]. Незважаючи на досягнення позитивної відповіді на першу лінію терапії, у 25-35 % пацієнтів на ЛХ з пізніми стадіями виявляють рецидив захворювання в перші 5 років [3].

Сучасне планування оптимальної хіміотерапії (ХТ) первинних хворих на ЛХ необхідно проводити з урахуванням факторів ризику несприятливого перебігу захворювання. Доведено прогностичне значення таких клініко-лабораторних факторів: велика пухлинна маса, прискорена швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ), понад 3 зони ураження, наявність В-симптомів, екстранодальні ураження, низькі рівні альбуміну та лімфоцитів, високий рівень лейкоцитів [4]. Визначення прогнозу перебігу захворювання з урахуванням факторів ризику надає можливість диференційованого підходу до лікування хворих на ЛХ [5].

Враховуючи резистентність навіть до інтенсивних схем ХТ у хворих на ЛХ з пізніми стадіями, актуальним є дослідження нових прогностичних факторів, зокрема морфологічних та імуногістохімічних характеристик пухлини. Оцінка проліферативної активності лімфоїдних клітин при лімфопроліферативних захворюваннях є одним з важливих показників при визначенні варіанту захворювання та ступеня злоякісності процесу. Цей показник використовується для прогнозування пухлинного росту та вибору адекватної терапії.

Найчастіше на сьогодні застосовують маркер проліферації - антиген Ki-67.

За прототип вибрано спосіб визначення прогнозу перебігу захворювання у хворих на пізні стадії ЛХ, що включає фактори: вік понад 45 років, чоловіча стать, IV стадія захворювання, показники гемоглобіну < 105 г/л, 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 // Ann. Oncology. - 2002. - Vol. 13, № 1. - P. 75-78). Згідно з цими факторами, до групи високого ступеня ризику відносять хворих з III-IV стадіями з одним, кількома чи без наявності факторів несприятливого прогнозу.

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

Недоліком прототипу є неможливість визначити біологічні властивості пухлини для визначення прогнозу перебігу захворювання.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих з пізніми стадіями лімфоми Ходжкіна групи високого ступеня ризику шляхом додаткового визначення експресії антигену Ki-67, що дозволить визначити ступінь агресивності захворювання та надасть можливість проводити більш інтенсивну хіміотерапію першої лінії і подовжити безрецидивну виживаність таких хворих.

Поставлена задача вирішується таким чином:

У хворих з пізніми стадіями ЛХ визначають стадію захворювання, вік, стать, показники гемоглобіну, альбуміну в сироватці крові, 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 експресію антигену Ki-67 у фрагменті ураженого лімфатичного вузла або тканини, отриманих шляхом ексцизійної біопсії або медіастиноскопії. Виявлення експресії білка Ki-67 на гістологічних зрізах здійснюють за допомогою моноклонального антитіла Monoclonal Mouse Anti-Human Ki-67 Antigen Clone MIB-1 (Dako, Данія, код IR626).

Індекс Ki-67 (відсоток клітин з міченими ядрами від загальної кількості клітин у полі зору мікроскопа при збільшенні  $\times 40$ ) визначали підрахунком кількості клітин у ділянках з найбільшою щільністю маркованих ядер.

Експресію білка Ki-67 у пухлинних клітинах розцінювали як:

- негативну - при повній відсутності експресії антигену або < 10 % у пухлинних клітинах;
- слабопозитивну - від 11 до 25 % клітин;
- помірно позитивну - в 26-45 %;
- виражену (гіперекспресія) - більш ніж у 45 % клітин [7].

За наявності експресії даного антигену > 45 % у пухлинних клітинах прогнозують несприятливий перебіг захворювання, тобто високу вірогідність розвитку раннього рецидиву або недостатню відповідь на стандартну терапію для пізніх стадій ЛХ (первинно-рефрактерні форми).

Застосування даного способу дає можливість прогнозувати відповідь на терапію, виділити підгрупу пацієнтів з несприятливим перебігом захворювання в групі високого ступеня ризику, що передбачає інтенсифікацію хіміотерапії шляхом збільшення дози, кількості хіміопрепаратів чи

зменшення інтервалів між курсами ХТ, а також - передбачати зміну тактики терапії на високодозову хіміотерапію (ВДХТ) з аутологічною трансплантацією кісткового мозку (АТКМ).

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

I. Хвора С-вей, 1985 р. н., історія хвороби № 956.

5 Госпіталізована у відділення онкогематології Національного інституту раку в листопаді 2012 р. зі скаргами на підвищення температури тіла до 38,5, втрату ваги, пітливість та свербіж шкіри. При первинній діагностиці периферичні лімфатичні вузли (л/в) пальпаторно визначались на шиї та аксиллярні з обох боків до 1,5 см у діаметрі. За даними комп'ютерної томографії від 01.11.12, шийні та надключичні справа та зліва л/в до 15 мм; множинні аксиллярні до 2 см; в середостінні утворення 112×96×108 мм; в задньому середостінні л/в 22×18 мм; в синусах та перикардії - рідина; л/в перигастральні до 18 мм (множинні); заочеревинні л/в множинні до 20 мм, в селезінці вогнища ураження множинні; гемоглобін 83 г/л, лейкоцити 17,0 г/л, лімфоцити 6 %, ШЗЕ 65 мм/год. На основі патогістологічного дослідження (ПГЗ) біопсійного матеріалу л/в шиї справа встановлено діагноз: лімфома Ходжкіна, ст IVB з ураженням л/в шиї, надключичних, середостіння, заочеревинних л/в, селезінки, варіант нодулярний склероз, кл. гр. 2. ПГЗ № 1870/12 від 17.11.2012 - лімфома Ходжкіна, варіант нодулярний склероз. У хворой визначено 4 фактори несприятливого прогнозу - низькі рівні гемоглобіну та лімфоцитів, підвищена ШЗЕ та лейкоцитоз. Отже, пацієнтка належить до групи високого ризику.

20 Додатково було досліджено рівень експресії антигену Ki-67 у пухлинних клітинах на гістологічних зрізах за допомогою моноклонального антитіла Monoclonal Mouse Anti-Human Ki-67 Antigen Clone MIB-1 (Dako, Данія, код IR626), який становив 45 %. Отже, можна прогнозувати несприятливий перебіг захворювання.

25 З приводу лімфоми Ходжкіна, IV B стадії, проведено 2 курси поліхіміотерапії за схемою BEACOPP-14. Зареєстровано рецидив захворювання з ураженням легень через 7 днів (клінічно та за даними КТ), що підтверджує несприятливий перебіг ЛХ у даної хворої.

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

30 Госпіталізований 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 КТ 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 B 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.

40 Додатково було досліджено рівень експресії антигену Ki-67 у пухлинних клітинах на гістологічних зрізах за допомогою моноклонального антитіла Monoclonal Mouse Anti-Human Ki-67 Antigen Clone MIB-1 (Dako, Данія, код IR626), який становив 52 %. Отже, можна прогнозувати несприятливий перебіг захворювання.

45 З приводу лімфоми Ходжкіна, III B 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.

50 Отже, наявність рівня експресії антигену Ki-67 > 45 % у пухлинних клітинах може слугувати незалежним прогностичним фактором виживаності хворих на ЛХ з пізніми стадіями та надає можливість прогнозувати несприятливий перебіг захворювання (ранні та пізні рецидиви захворювання) та проводити більш інтенсивну хіміотерапію першої лінії, вчасно перейти на терапію другої лінії з подальшою ВДХТ з АТКМ і продовжити безрецидивну виживаність таких хворих.

Джерела інформації:

55 1. Diehl V. From the tumor cell to the cure of Hodgkin's Disease / V. Diehl // Ann. Oncol. - 2002. - Vol.13. - P. 22-24.

2. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease / V. Diehl, J. Franklin, M. Pfreundschuh [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2003. - Vol. 348. - P. 2386-2395.

60 3. Lister A. Treatment of Stage IIIa Hodgkin's Disease: Long Follow-Up Perspective / A. Lister // J. Clin. Oncol. - 2008. - Vol. 26, № 32. - P. 5144-5146.

4. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 Study / A. Engert, V. Diehl, J. Franklin [et al.] // J. Clin. Oncol. - 2009. - Vol. 27. - P. 4548-4554.

5. Lister T.A. Staging for Hodgkin's disease / T.A. Lister, D. Crowther // Semin. Oncol. - 1990. - Vol. 17, № 6. - P. 696-703.

6. Hasenclever D. The disappearance of prognostic factors in Hodgkin's disease / D. Hasenclever // Ann. Oncology. - 2002. - Vol. 13, № 1. - P. 75-78 (прототип).

7. Osnat B. Role and Prognostic Significance of the Ki-67 Index in Non-Hodgkin's Lymphoma / B. Osnat // E.J.C.M.O. - 2009. - P. 1-7.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих з пізніми стадіями лімфоми Ходжкіна групи високого ступеня ризику, що включає визначення факторів несприятливого прогнозу (вік понад 45 років, чоловіча стать, IV стадія захворювання, показники гемоглобіну  $< 105$  г/л, 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 додатково імуногістохімічним методом у пухлинних клітинах досліджують експресію антигену Ki-67 та при рівні  $> 45\%$  прогнозують несприятливий перебіг захворювання.

---

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

---

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