



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98183** (13) **U**  
(51) МПК (2015.01)  
**A61B 10/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2014 09622</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>02.09.2014</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>27.04.2015</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>27.04.2015, Бюл.№ 8</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 ПІЗНИМИ 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 досліджують антиген LMP і при наявності його експресії прогнозують несприятливий перебіг захворювання.

**UA 98183 U**



Заявка 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]. Проте, 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, які характеризують морфологічні та імуногістохімічні характеристики захворювання.

Виявлення вірусу Епштейна-Барр в клітинах Рід-Штернберга та Ходжкіна є одним із показників клональності ЛХ. За різними даними EBV визначається в 40-73 % випадках цього захворювання [6-7].

За прототип вибрано спосіб визначення прогнозу перебігу захворювання у хворих з пізніми стадіями 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), за яким 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 у пацієнтів з ЛХ III-IV стадій до початку терапії, економічність та зручність застосування способу.

Недоліком прототипу є те, що спосіб не передбачає визначення біологічних властивостей пухлини для прогнозування 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 виявлення експресії антигену LMP (Anti-Epstein-Barr Virus), що дозволить визначити ступінь агресивності захворювання та проводити адекватну хіміотерапію першої лінії і продовжити 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, наявності одного фактора несприятливого прогнозу або без них, додатково визначають експресію антигену LMP у фрагменті ураженого лімфатичного вузла або тканини, отриманих шляхом ексцизійної біопсії або медіастиноскопії. Виявлення експресії білка LMP на гістологічних зрізах здійснюють за допомогою моноклонального антитіла Monoclonal Mouse Anti-Epstein-Barr Virus, LMP Clones CS.1-4 (Dako, Данія, код IS753).

Оцінку результатів виявлення антигену вірусу Епштейна-Барр проводять за ступенями вираженості експресії: 0 - відсутність експресії, (+) - слабопозитивна експресія, (++) - помірно виражена експресія, (+++) - гіперекспресія.

Застосування даного способу дає можливість прогнозувати відповідь на терапію, виділивши підгрупу пацієнтів з несприятливим перебігом захворювання у 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:

І. Хвора Ч., 1979 р. н., історія хвороби № 14767.

Була прийнята у відділення онкогематології Національного інституту раку в грудні 2012 р. зі скаргами на наявність утворення на грудній стінці зліва та свербіж шкіри. При первинній діагностиці пальпаторно визначалось м'якотканинне утворення в ділянці передньої грудної стінки зліва (над молочною залозою) до 6,0 см у діаметрі. За даними комп'ютерної томографії від 06.01.12, в пер/середостінні, проростаючи в передню грудну стінку та розповсюджуючись до кореня лівої легені, об'ємне утворення  $82 \times 64 \times 102$  мм, в лівому корені л/вузол 26 мм, окремо біфуркаційні л/вузли до 8 мм, в грудній стінці -  $38 \times 27$  мм; селезінка  $97 \times 48 \times 105$  мм з ділянкою

зниженої щільності без чітких контурів 6 мм; гемоглобін 93 г/л. На основі імунопатогістологічного дослідження (ІПГЗ) біопсійного матеріалу утворення середостіння встановлено діагноз: лімфома Ходжкіна, варіант нодулярного склерозу, III xSA ст., з ураженням медіастинальних лімфовузлів (bulky) з м'якотканинним компонентом в ділянці передньої грудної стінки зліва, селезінки, кл. гр. 2. ІПГЗ пухлини середостіння № 129/12 02.02.12: класична лімфома Ходжкіна, варіант нодулярного склерозу. У хворої визначено 2 фактори несприятливого прогнозу - низький рівень гемоглобіну, стадія захворювання. Отже, пацієнтка належить до групи високого ризику.

Додатково було досліджено експресію антигену LMP у пухлинних клітинах на гістологічних зрізах за допомогою моноклонального антитіла Monoclonal Mouse Anti-Epstein-Barr Virus, LMP Clones CS.1-4 (Dako, Данія, код IS753) та виявлено слабопозитивну експресію (+). Отже, можна прогнозувати несприятливий перебіг захворювання.

З приводу лімфоми Ходжкіна, III xSA стадії, проведено 2 курси поліхіміотерапії за схемою BEACOPP-еск та 4 курси за схемою ABVD. Зареєстровано рецидив захворювання з появою нових вогнищ в селезінці через 10 міс. (за даними КТ), що підтверджує несприятливий перебіг ЛХ.

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 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 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 експресію антигену LMP у пухлинних клітинах на гістологічних зрізах за допомогою моноклонального антитіла Monoclonal Mouse Anti-Epstein-Barr Virus, LMP Clones CS.1-4 (Dako, Данія, код IS753) та встановлено виражену експресію (+++). Отже, можна прогнозувати несприятливий перебіг захворювання.

З приводу лімфоми Ходжкіна, III В стадії, проведено 6 курсів поліхіміотерапії за схемою BEACOPP-еск та променевою терапією 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.

Отже, наявність експресії антигену LMP у пухлинних клітинах може слугувати незалежним прогностичним фактором несприятливого перебігу захворювання (ранні та пізні рецидиви) у пацієнтів з пізніми стадіями лімфоми Ходжкіна групи високого ступеня ризику та надає можливість проводити більш інтенсивну хіміотерапію першої лінії, вчасно перейти на терапію другої лінії з подальшою ВДХТ з АТКМ і подовжити безрецидивну виживаність таких хворих.

Джерела інформації:

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.

3. Lister A. Treatment of Stage IIa 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. Glaser S.L. Epstein-barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications / S.L. Glaser, J.L. Hsu // Crit. Rev. Oncol. Hematol.-2000. - Vol. 34, № 1. - p. 27-53.

7. Reappraisal of the relationship between immunoglobulin heavy chain gene rearrangement and Epstein-Barr virus infection in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease / A. Mikata, D.X. Li, K. Kurosu [et al.] // Leukemia & Lymphoma.-1997. - Vol. 28, № 1-2. - P. 145-152.

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

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 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
- 10 кількість лімфоцитів у формулі крові  $< 8\%$ ), який **відрізняється** тим, що додатково імуногістохімічним методом досліджують антиген LMP і при наявності його експресії прогнозують несприятливий перебіг захворювання.

---

Комп'ютерна верстка О. Рябко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601