



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **72412** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

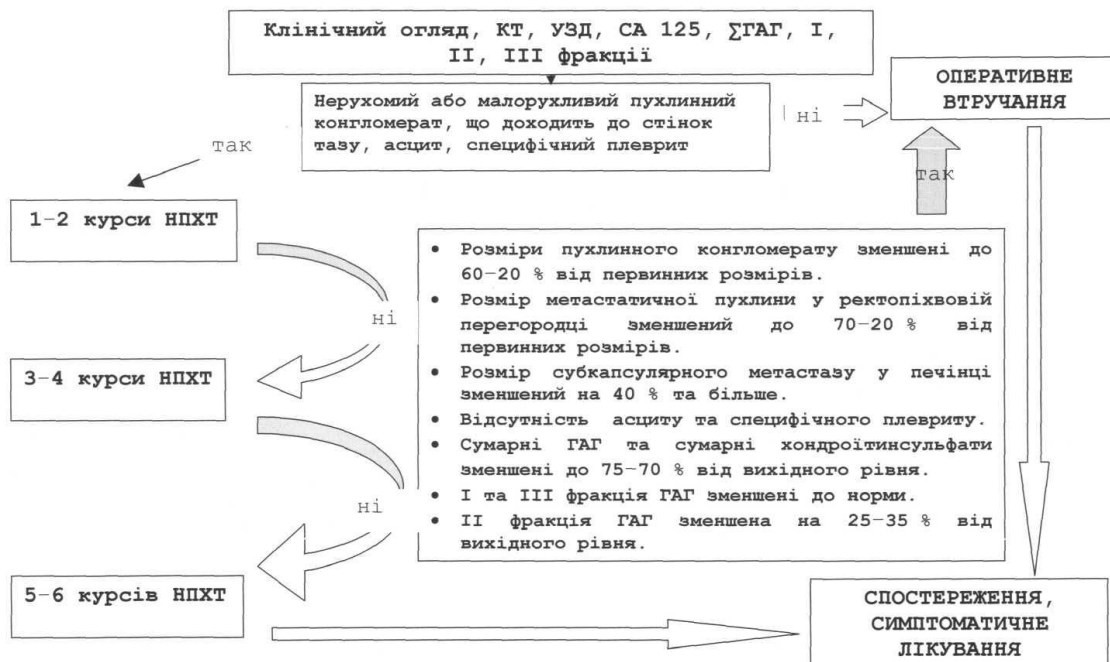
| | |
|--|---|
| (21) Номер заявки: u 2011 10736 | (72) Винахідник(и): Прокопюк Олександра Вікторівна (UA), Князева Марина Владиславівна (UA), Павлова Тамара Данилівна (UA) |
| (22) Дата подання заявки: 06.09.2011 | |
| (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.08.2012 | (73) Власник(и): Прокопюк Олександра Вікторівна, вул. Кооперативна, 13/2, кв. 33, м. Харків, 61003 (UA), Князева Марина Владиславівна, вул. Старицького, 16, кв. 161, м. Харків, 61103 (UA), Павлова Тамара Данилівна, вул. Кооперативна, 13/2, кв. 33, м. Харків, 61003 (UA) |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.08.2012, Бюл.№ 16 | |

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ

(57) Реферат:

Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на рак яєчників, при якому неоад'ювантну поліхіміотерапію проводять курсами від 1 до 6, при цьому після кожного курсу визначають комплекс показників: розмір пухлинного конгломерату, розмір метастатичної пухлини в ректо-вагінальній перегородці, розмір субкапсулярних метастазів в печінці, об'єм асцитичної рідини, рівень пухлинного маркера СА-125, сумарних сульфатованих глікозаміногліканів, сумарних хондроїтинсульфатів в сироватці крові, далі, на підставі отриманих даних визначають коефіцієнти K1, K2, K3, як співвідношення вмісту сумарних сульфатованих глікозаміногліканів і, відповідно, вмісту першої (F1), другої (F2), третьої (F3) фракцій глікозаміногліканів, і K4, як співвідношення вмісту суми другої і третьої фракцій і вмісту першої фракції, де F1- містить хондроїтин-6- сульфат, F2- містить хондроїтин-4-сульфат і дерматан-сульфат, F3-містить гепарин, гепаран-сульфат і кератан-сульфат, а на післяопераційному етапі визначають в пухлинах лікувальний патоморфоз, експресію маркера проліферації Ki-67, вміст оксипроліну і тирозину, і при зміні розмірів пухлинного конгломерату до 60-20 %, розмірів метастатичної пухлини в ректо-вагінальній перегородці до 70-20 %, розмірів субкапсулярних метастазів в печінці на 40 % і більше, об'єму асцитичної рідини до 0, рівня пухлинного маркера СА-125 до 9,6-3,6 % від вихідного рівня, сумарних глікозаміногліканів і сумарних хондроїтинсульфатів, F1, F3, K1, K2, K3, K4 до норми, зменшенні F2 на 25-35 % від вихідного рівня, наявності лікувального патоморфозу, помірній або вираженій експресії Ki- 67 (індекс проліферації менше або рівний 40 %), підвищенні вмісту оксипроліну до рівня 150 % і більше, зниженні вмісту тирозину до рівня 120 % й менше, в порівнянні з вмістом в доброякісній пухлині, оцінюють ефективність впливу неоад'ювантної поліхіміотерапії на перебіг пухлинного процесу.

UA 72412 U



Корисна модель належить до медицини, а саме до онкології, та призначена для прогнозування перебігу раку яєчників.

Зростання частоти раку яєчників, незадовільні результати лікування, пізнє виявлення та висока смертність обумовлюють актуальність складної й багатопланової проблеми злоякісних пухлин яєчників. Із усіх гінекологічних локалізацій рак яєчників є найбільш підступним і складним як для своєчасного розпізнавання, так і для адекватного лікування, а смертність від нього посідає перше місце серед злоякісних новоутворів геніталій у жінок. Сучасний підхід до лікування раку яєчників ґрунтується на прагненні до максимальної оптимізації існуючих методів лікування. Індивідуальний вибір для кожної жінки схеми лікування та післяопераційної коригувальної терапії чималою мірою залежать від стану захисно-приспосувальних сил організму хворої, метаболічних особливостей пухлини.

Поєднання молекулярно-біологічних досліджень пухлини при використанні різних схем лікування та її морфологічних характеристик дозволяє прогнозувати перебіг пухлинного процесу й проводити корекцію лікування. Це особливо актуально для раку яєчників поширених форм III-IV стадій, коли спостерігається великий пухлинний процес із метастатичним обсіменінням черевної порожнини, з метастазами в сальник і накопиченням асцитичної та плевральної рідини.

Відомим є спосіб прогнозування ефективності лікування раку яєчників шляхом клініко-морфологічного дослідження пухлини, що включає визначення мітотичного індексу, кількості лімфоїдних клітин, а також питомого обсягу паренхіми пухлини [1].

Недоліками цього способу є трудомісткість прогнозування й складність одержання прогнозу через використання великої кількості показників.

Найбільш близьким до заявленого способу за технічною сутністю й одержуваням результатом є спосіб прогнозування ефективності лікування раку яєчників, що включає проведення неoad'ювантної поліхіміотерапії (НПХТ) з подальшим біохімічним дослідженням біологічного матеріалу - пухлинної тканини [2].

Одним із недоліків цього способу є неможливість оперативного прогнозування, оскільки процес забору, обробки й дослідження пухлинної тканини є складним і тривалим. Крім цього, недоліком є також те, що спосіб не дозволяє здійснювати прогнозування у динаміці, залежно від кількості курсів неoad'ювантної поліхіміотерапії, оскільки одержати тканину пухлини можна лише під час хірургічного втручання.

В основу корисної моделі поставлено задачу створити такий спосіб прогнозування ефективності лікування раку яєчників, який би забезпечив можливість оперативно, у динаміці визначати ефективність лікування раку яєчників після кожного курсу НПХТ без хірургічного втручання.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі оцінки ефективності лікування хворих на рак яєчників, що включає проведення НПХТ з подальшим дослідженням біологічного матеріалу, відповідно до корисної моделі, НПХТ проводять курсами від 1 до 6, при цьому після кожного курсу визначають комплекс показників: розмір пухлинного конгломерату (ПК), розмір метастатичної пухлини в ректо-вагінальній перегородці (МРВП), розмір субкапсулярних метастазів в печінці (МП), об'єм асцитичної рідини (ОАР), рівень пухлинного маркера СА-125, вміст сумарних сульфатованих глікозаміногліканів (ГАГ) та сумарних хондроїтинсульфатів (ХС) в сироватці крові. Далі, на підставі отриманих даних визначають коефіцієнти K1, K2, K3, як співвідношення вмісту сумарних сульфатованих ГАГ, і, відповідно, вмісту першої (F1), другої (F2), третьої (F3) фракцій ГАГ, і коефіцієнт K4, як співвідношення вмісту суми F2 і F3 і вмісту F1, причому F1 містить хондроїтин-6-сульфат, F2 містить хондроїтин-4-сульфат і дерматан-сульфат, F3 містить гепарин, гепаран-сульфат і кератан-сульфат. На післяопераційному етапі визначають в пухлинах лікувальний патоморфоз, експресію маркера проліферації Ki-67, вміст оксипроліну і тирозину, і при зміні значень оксипроліну до 60-20 %, МРВП до 70-20 %, МП на 40 % і більше, ОАР до 0, СА-125 до 9,6-3,6 % від вихідного рівня, сумарних ГАГ і сумарних ХС, F1, F3, K1, K2, K3, K4 до норми, зменшенні F2 на 25-35 % від вихідного рівня, наявності лікувального патоморфозу, помірній або вираженій експресії Ki-67 (індекс проліферації менше або рівний 40 %), підвищенні вмісту оксипроліну до рівня 150 % і більше, зниженні вмісту тирозину до рівня 120 % й менше, в порівнянні з вмістом в доброякісній пухлині, судять про ефективний вплив НПХТ на перебіг пухлинного процесу.

Використання ГАГ та їхніх фракцій як маркерів деструктивних процесів, що відбуваються в стінці кровоносних і лімфатичних судин при інвазії пухлини, дозволяє оперативно, у динаміці, з високою точністю визначити їх рівень й, завдяки цьому, виробити оптимальну тактику лікування шляхом індивідуального добору кількості курсів НПХТ й прийняття рішення про можливість проведення операції. Це можливо тому, що сумарні ГАГ та їхні фракції змінюються відповідно

до ступеня пригнічення росту пухлини, оцінюваної за результатами клінічних оглядів, УЗД або комп'ютерної томографії. З огляду на відповідність інтенсивності пухлиногенезу й величини показника, який визначається, виключається вплив інших факторів стану організму хворого на вимірюваний показник, що забезпечує точність оцінки ефективності лікування.

5 На Фіг. 1 зображено структурну схему оцінки ефективності лікування хворих на рак яєчників. Спосіб, що заявляється, здійснюють таким чином.

Перед хірургічним лікуванням призначають НПХТ 1-6 курсів. Фармпрепарати схеми НПХТ добирають за методикою [3]. Після кожного курсу НПХТ у хворого визначають відповідні показники: розмір ПК, розмір МРВП, розмір субкапсулярних МП, ОАР; рівень пухлинного маркера СА-125, вміст сумарних сульфатованих ГАГ та сумарних ХС в сироватці крові.

10 Далі, на підставі отриманих даних визначають коефіцієнти K_1 , K_2 , K_3 , як співвідношення вмісту сумарних сульфатованих ГАГ, до, відповідно, вмісту першої (F1), другої (F2), третьої (F3) фракцій ГАГ, і коефіцієнт K_4 , як співвідношення вмісту суми F2 і F3 до вмісту F1. На післяопераційному етапі визначають в пухлинах лікувальний патоморфоз, експресію маркера проліферації Ki-67, вміст оксипроліну і тирозину, і при зміні значень оксипроліну до 60-20 %, МРВП до 70-20 %, МП на 40 % і більше, ОАР до 0, СА-125 до 9,6-3,6 % від вихідного рівня, сумарних ГАГ і сумарних ХС, F1, F3, K_1 , K_2 , K_3 , K_4 до норми, зменшенні F2 на 25-35 % від вихідного рівня, наявності лікувального патоморфозу, помірній або вираженій експресії Ki-67 (індекс проліферації менше або рівний 40 %), підвищенні вмісту оксипроліну до рівня 150 % і 15 більше, зниженні вмісту тирозину до рівня 120 % й менше, в порівнянні з вмістом в доброякісній пухлині, судять про ефективний вплив НПХТ на перебіг пухлинного процесу.

20 Приклад 1. Хвора Р., 54 р., госпіталізована до гінекологічного відділення Харківського обласного клінічного онкологічного диспансеру (ХОКОД) 04.03.2004. Історія хвороби № 618. Діагноз: рак яєчників $T_{3c}N_0M_1$. Клінічно у хворої - пухлинний конгломерат у малому тазу, відносно рухливий, зліва майже доходить до стінки таза. Асцит. Плеврит. При УЗД органів малого таза та черевної порожнини структура пухлини до лікування відзначена як пухлинний конгломерат неправильної форми, неоднорідної структури, з нечіткими горбистими контурами, розмірами 170×120×90, визначаються метастатичні пухлини у печінці від 0,5 до 3 см у діаметрі, розмір метастатичної пухлини у ректо-піхвовій перегородці до 2,5 см. Обсяг асцитичної рідини 25 до 4 літрів. Рівень СА-125-418 од.

30 Вміст сумарних сульфатованих глікозаміногліканів у сироватці крові 20,3 од/л, F1=5,1 од/л; F2=4,7 од/л; F3=10,5 од/л.

Коефіцієнти $K_1=3,99$; $K_2=4,32$; $K_3=1,93$; $K_4=2,98$, тоді як у контролі в жінок без раку яєчників, вміст сумарних сульфатованих глікозаміногліканів - 11,1-13,1 од/л; вміст фракцій глікозаміногліканів: F1=5,4-6,3 од/л; F2=3,5-4,3 од/л; F3=2,5-3,1 од/л, $K_1=2,0\pm 0,1$, $K_2=3,1\pm 0,1$, $K_3=4,32\pm 0,2$, $K_4=1,04\pm 0,1$.

Хворій проведена передопераційна (неoad'ювантна) поліхіміотерапія препаратами платини в поєднанні з циклофосфаном і доксорубіцином. Застосування першого курсу неoad'ювантної поліхіміотерапії за даними УЗД привело до зменшення розмірів первинної пухлини на 10 %, збільшення її рухливості, значного зменшення рідини в черевній і плевральній порожнинах, незначного зменшення розмірів субкапсулярних метастазів у печінці, та зменшенню метастаза в ректо-піхвовій перегородці на 10 %. У сироватці крові хворої сумарний вміст сульфатованих ГАГ=22,2 од/л, вміст їхніх фракцій F1=7,2 од/л; F2=6,8 од/л; F3=8,7 од/л. Відповідно значення коефіцієнтів таке: $K_1=3,15$; $K_2=3,33$; $K_3=2,61$; $K_4=2,15$. Після необхідного між курсами неoad'ювантної поліхіміотерапії проміжку часу (21 день) хвора одержала другий курс НПХТ. Застосування другого курсу НПХТ за даними УЗД привело до зменшення розмірів первинної пухлини на 15 % від первинних розмірів, клінічно до збільшення її рухливості, повного зникнення рідини в черевній і плевральній порожнинах, зменшення розмірів субкапсулярних МП на 20 %, та зменшення МРВП ще на 10 %. У результаті значення сумарних сульфатованих ГАГ та їхніх фракцій у сироватці крові, а також значення коефіцієнтів змінилися таким чином: ГАГ=16,7 од/л, F1=6,7 од/л; F2=7,5 од/л; F3=2,5 од/л; $K_1=2,49$; $K_2=2,23$; $K_3=6,66$; $K_4=1,49$.

Після третього курсу НПХТ за даними УЗД відбувалось зменшення розмірів ПК ще на 15 %, зменшення розмірів субкапсулярних МП ще на 20 %, та зменшення МРВП ще на 10 %, значення показників, які визначаються, були такими: сумарні сульфатовані ГАГ=28,7 од/л. F1=8,2 од/л; 55 F2=9,2 од/л; F3=11,3 од/л.; $K_1=3,5$; $K_2=3,12$; $K_3=2,54$; $K_4=2,5$.

Після четвертого курсу НПХТ за даними УЗД було зареєстровано зменшення розмірів ПК ще на 15 %, зменшення розмірів МП ще на 10 %, та зменшення МРВП ще на 10 % від первинних розмірів, вміст сумарних сульфатованих ГАГ=19,5 од/л; F1=9,1 од/л; F2=6,2 од/л; F3=4,2 од/л.; $K_1=2,14$; $K_2=3,15$; $K_3=4,64$; $K_4=1,14$, практично не відрізняється від контрольних значень.

Клінічно у хворої після чотирьох курсів спостерігалось значне зменшення розмірів пухлини, з'явилася її рухливість. Хворій було проведено оперативне лікування в обсязі надпівкової ампутації матки з додатками та субтотальної резекції сальника, з подальшою ад'ювантною поліхіміотерапією. Після закінчення лікування у хворої протягом року даних про продовження процесу й рецидив захворювання не реєструвалося.

Приклад 2. Хвора Г., 64 р., госпіталізована до гінекологічного відділення Харківського обласного клінічного онкологічного диспансеру (ХОКОД) 12.10.2005. Історія хвороби № 1236. Діагноз: рак яєчників $T_{3c}N_0M_1$, асцит, плеврит. При УЗД органів малого таза та черевної порожнини структура пухлини до лікування відзначена як пухлинний конгломерат неправильної форми, неоднорідної структури, з нечіткими горбистими контурами, розмірами $150 \times 100 \times 80$, визначаються субкапсулярні МП від 0,5 до 2 см у діаметрі, розмір МРВП до 3 см. Обсяг асцитичної рідини до 6 літрів. Рівень СА-125-816 Ед.

Вміст сумарних ГАГ у сироватці крові 23,2 од/л. У результаті фракціонування ГАГ сироватки крові: $F_1=8,2$ од/л; $F_2=8,3$ од/л; $F_3=8,46$ од/л. Розрахунок коефіцієнтів показав: $K_1=2,83$, $K_2=2,8$; $K_3=2,74$; $K_4=2,04$, що вірогідно відрізнялося від значень у контролі у жінок без раку яєчників: сульфатовані ГАГ сумарно 11,1-13,1 од/л, $K_1=2,0 \pm 0,1$, $K_2=3,1 \pm 0,1$, $K_3=4,32 \pm 0,2$, $K_4=1,04 \pm 0,1$

Хворій проведена НПХТ препаратами платини в поєднанні з циклофосфаном і доксорубіцином. Застосування першого курсу НПХТ клінічно та за даними УЗД привело до зменшення розмірів ПК на 8 %, зменшення рідини в черевній і плевральній порожнинах більш ніж на 50 %, а також до зменшення розмірів субкапсулярних МП на 10 %, та зменшення МРВП на 10 %. У сироватці крові хворої сумарний вміст сульфатованих ГАГ $=15,7$ од/л; $F_1=4,8$ од/л; $F_2=6,2$ од/л; $F_3=11,7$ од/л. Розрахунок коефіцієнтів показав: $K_1=3,27$; $K_2=2,53$; $K_3=3,34$; $K_4=2,27$, що вірогідно відрізнялося від значень у контролі. Після необхідного між курсами НПХТ проміжку часу (21 день) хвора одержала другий курс НПХТ, що привело до зменшення розмірів ПК ще на 10 %, зникнення рідини в черевній і плевральній порожнинах, зменшення розмірів субкапсулярних МП ще на 10 %, та зменшення МРВП ще на 10 %, а також до змін: сумарні сульфатовані ГАГ $=17,3$ од/л, їхні фракції: $F_1=5,4$ од/л; $F_2=5,1$ од/л; $F_3=6,8$ од/л. Розрахунок коефіцієнтів показав $K_1=3,2$; $K_2=3,39$; $K_3=2,54$; $K_4=2,2$.

Застосування третього курсу НПХТ привело до зменшення розмірів ПК ще на 15 %, зменшення розмірів субкапсулярних МП ще на 20 %, та зменшення МРВП ще на 15 %, а також до змін сумарних сульфатованих ГАГ до 19,5 од/л, їхніх фракцій: $F_1=6,8$ од/л; $F_2=6,1$ од/л; $F_3=6,6$ од/л, $K_1=2,87$; $K_2=3,2$; $K_3=2,96$; $K_4=1,87$.

Застосування чотирьох курсів НПХТ привело до зменшення розмірів ПК ще на 15 %, зменшення розмірів субкапсулярних МП ще на 10 %, та зменшення МРВП ще на 15 %, а також до змін сумарних сульфатованих ГАГ $=19,5$ од/л, їхніх фракцій: $F_1=6,7$ од/л; $F_2=5,2$ од/л; $F_3=7,6$ од/л, $K_1=2,87$; $K_2=3,2$; $K_3=2,96$; $K_4=1,87$.

Застосування п'яти курсів НПХТ привело до зменшення розмірів ПК ще на 10 %, зменшення розмірів субкапсулярних МП ще на 10 %, та зменшення МРВП ще на 15 %, а також до змін сумарних сульфатованих ГАГ $=13,8$ од/л, $F_1=5,9$ од/л; $F_2=4,2$ од/л; $F_3=3,7$ од/л, $K_1=2,33$; $K_2=3,29$; $K_3=3,73$; $K_4=1,34$.

Розрахунок показників показав: застосування шести курсів НПХТ привело до зменшення розмірів ПК більш ніж на 65 %, зменшення розмірів субкапсулярних МП більш ніж на 70 %, зменшення МРВП більш ніж на 70 %, та змін сумарних сульфатованих ГАГ $=16,5$ од/л, $F_1=8,1$ од/л; $F_2=5,2$ од/л; $F_3=3,2$ од/л, $K_1=2,04$; $K_2=3,17$; $K_3=5,16$; $K_4=1,04$, що було близько до контрольних значень.

Клінічно у хворої після шести курсів спостерігалось значне зменшення розмірів пухлини, з'явилася її рухливість. Хворій було проведено оперативне лікування в обсязі надпівкової ампутації матки з додатками й екстирпації сальника, з подальшою ад'ювантною поліхіміотерапією. Після закінчення лікування у хворої протягом року даних про продовження процесу й рецидиву захворювання не реєструвалося.

Способом, що заявляється, обстежено 82 хворих на рак яєчників III-IV стадій. Дані, що характеризують ефективність прогнозування впливу ПНХТ на перебіг пухлинного процесу, наведені в алгоритмі лікування хворих на рак яєчників III-IV стадій.

Дані алгоритму свідчать про те, що в 82 хворих прогнозували сприятливий вплив НПХТ на перебіг пухлинного процесу. 34 пацієнтам, згідно із прогнозом, досить було проведення 1-2 курсів НПХТ, щоб значення коефіцієнтів нормалізувалися й надалі можна було проводити загальноприйнятну схему лікування.

28 пацієнтам, згідно із прогнозом, досить було проведення 3-4 курсів НПХТ, щоб значення коефіцієнтів нормалізувалися й надалі можна було проводити загальноприйнятну схему лікування.

20 пацієнтам було проведено 5-6 курсів НПХТ, що привело величини всіх розрахованих коефіцієнтів до контрольних значень (норми) і свідчило про пригнічення інвазії пухлини.

Надалі, при оперативному втручанні, у всіх спостережуваних пацієнтів підтвердилося пригнічення НПХТ пухлинного процесу. Розміри пухлини зменшилися, спостерігалася її рухливість, що дозволило зробити операцію в обсязі надпихової ампутації матки із додатками.

Після закінчення лікування в 76 хворих протягом року не було виявлено даних про продовження процесу й рецидив захворювання.

Таким чином, спосіб, що заявляється, дозволяє швидко, без додаткових пристосувань і процедур, прогнозувати вплив НПХТ на перебіг пухлинного процесу, вчасно коректувати та індивідуально підбирати кількість курсів НПХТ, що забезпечить подальше більш ефективне лікування пацієнтів.

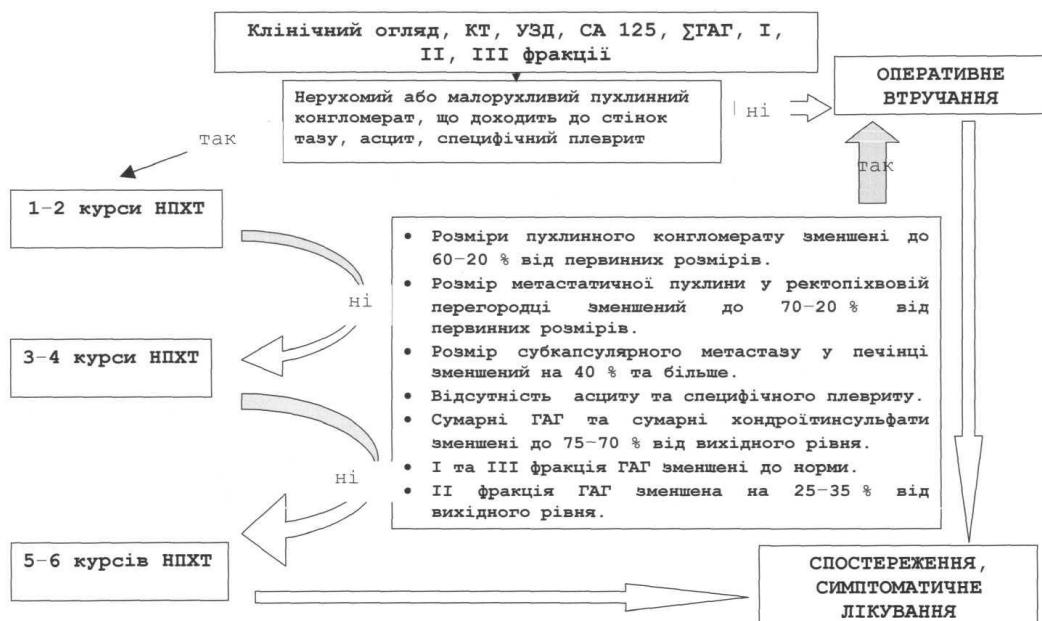
Джерела інформації:

1. А.С. СССР № 171895, Кл. G01N 33/48, 1997.
2. Патент України № 18146, G01N 33/48, 1997(прототип).
3. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. - СПб: ООО "Издательство ФОЛИАНТ", 2004. - С. 297.
4. А.С. СССР № 960628, Кл. G01N33/48, 1982.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

20

Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на рак яєчників, що включає проведення неoad'ювантної поліхіміотерапії з подальшим дослідженням біологічного матеріалу, який **відрізняється** тим, що неoad'ювантну поліхіміотерапію проводять курсами від 1 до 6, при цьому після кожного курсу визначають комплекс показників: розмір пухлинного конгломерату, розмір метастатичної пухлини в ректо-вагінальній перегородці, розмір субкапсулярних метастазів в печінці, об'єм асцитичної рідини, рівень пухлинного маркера СА-125, сумарних сульфатованих глікозаміногліканів, сумарних хондроїтинсульфатів в сироватці крові, далі, на підставі отриманих даних визначають коефіцієнти K1, K2, K3, як співвідношення вмісту сумарних сульфатованих глікозаміногліканів і, відповідно, вмісту першої (F1), другої (F2), третьої (F3) фракцій глікозаміногліканів, і K4, як співвідношення вмісту суми другої і третьої фракцій і вмісту першої фракції, де F1 - містить хондроїтин-6- сульфат, F2- містить хондроїтин-4-сульфат і дерматан-сульфат, F3-містить гепарин, гепаран-сульфат і кератан-сульфат, а на післяопераційному етапі визначають в пухлинах лікувальний патоморфоз, експресію маркера проліферації Ki-67, вміст оксипроліну і тирозину, і при зміні розмірів пухлинного конгломерату до 60-20 %, розмірів метастатичної пухлини в ректо-вагінальній перегородці до 70-20 %, розмірів субкапсулярних метастазів в печінці на 40 % і більше, об'єму асцитичної рідини до 0, рівня пухлинного маркера СА-125 до 9,6-3,6 % від вихідного рівня, сумарних глікозаміногліканів і сумарних хондроїтинсульфатів, F1, F3, K1, K2, K3, K4 до норми, зменшенні F2 на 25-35 % від вихідного рівня, наявності лікувального патоморфозу, помірній або вираженій експресії Ki-67(індекс проліферації менше або рівний 40 %), підвищенні вмісту оксипроліну до рівня 150 % і більше, зниженні вмісту тирозину до рівня 120 % й менше, в порівнянні з вмістом в доброякісній пухлині, оцінюють ефективність впливу неoad'ювантної поліхіміотерапії на перебіг пухлинного процесу.



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