

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2399057

**СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ
МЕЛАНОМОЙ КОЖИ**

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное учреждение
"Ростовский научно-исследовательский онкологический институт
Росмедтехнологий" (RU), Сидоренко Юрий Сергеевич (RU), Джабаров
Фарихад Расимович (RU), Козлова Маргарита Борисовна (RU), Франциянц
Елена Михайловна (RU), Кошелева Наталья Геннадьевна (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2008152469

Приоритет изобретения 29 декабря 2008 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации 10 сентября 2010 г.

Срок действия патента истекает 29 декабря 2028 г.

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной
собственности, патентам и товарным знакам



Б.П. Симонов



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2008152469/15, 29.12.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.12.2008

(45) Опубликовано: 10.09.2010 Бюл. № 25

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2018835 C1, 30.08.1994. RU 2149404 C1, 20.05.2000. RU 2322194 C1, 20.04.2008. RU 2280483 C2, 27.07.2006. RU 2322194 C1, 20.04.2008. JEAN JACQUES et al. The kinetics of the visible growth of a primary melanoma reflects the tumor aggressiveness and is an independents prognostic marker. Int. S. Cancer., 2002, Vol.102, №1, p.34-38.

Адрес для переписки:
344037, г.Ростов-на-Дону, 14 линия, 63, ФГУ
"Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт Росмедтехнологий"

(72) Автор(ы):

Сидоренко Юрий Сергеевич (RU),
Джабаров Фархад Расимович (RU),
Козлова Маргарита Борисовна (RU),
Франциянц Елена Михайловна (RU),
Кошелева Наталья Геннадьевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное учреждение
"Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт
Росмедтехнологий" (RU),
Сидоренко Юрий Сергеевич (RU),
Джабаров Фарихад Расимович (RU),
Козлова Маргарита Борисовна (RU),
Франциянц Елена Михайловна (RU),
Кошелева Наталья Геннадьевна (RU)

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно биохимическим исследованиям в онкологии, и может быть использовано для определения дальнейшего развития заболевания в качестве факторов прогноза для лечения после завершения комплекса противоопухолевых мероприятий. Для осуществления способа после завершения комплексного лечения у больных определяют содержание в крови общего и свободного трийодтиронина, находят коэффициент соотношения общего трийодтиронина к свободному и при его величине в границах 0,26-

0,31 прогнозируют сохранение у больных стабильного состояния, а при величине в границах 0,19-0,22 прогнозируют генерализацию заболевания. Технико-экономическая эффективность изобретения заключается в том, что выявленный фактор прогноза является информативным лабораторным предиктором благоприятного или неблагоприятного развития патологии. Клиническое применение способа позволит своевременно назначить соответствующий вид лечения больным с повышенным риском ранней генерализации процесса. 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION(21), (22) Application: **2008152469/15, 29.12.2008**(24) Effective date for property rights:
29.12.2008(45) Date of publication: **10.09.2010 Bull. 25**

Mail address:

**344037, g.Rostov-na-Donu, 14 linija, 63, FGU
"Rostovskij nauchno-issledovatel'skij
onkologicheskij institut Rosmedtehnologij"**

(72) Inventor(s):

**Sidorenko Jurij Sergeevich (RU),
Dzhabarov Farkhad Rasimovich (RU),
Kozlova Margarita Borisovna (RU),
Frantsijants Elena Mikhajlovna (RU),
Kosheleva Natal'ja Gennad'evna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie
"Rostovskij nauchno-issledovatel'skij
onkologicheskij institut Rosmedtehnologij"
(RU),
Sidorenko Jurij Sergeevich (RU),
Dzhabarov Farikhad Rasimovich (RU),
Kozlova Margarita Borisovna (RU),
Frantsijants Elena Mikhajlovna (RU),
Kosheleva Natal'ja Gennad'evna (RU)**

(54) METHOD FOR PREDICTION OF CLINICAL COURSE IN DISSEMINATED SKIN MELANOMA PATIENTS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: method is implemented by blood analysis for total and free triiodothyronine after the termination of integrated treatment to derive the total to free triiodothyronine ratio, and it is within the range 0.26-0.31, steady state is predicted to be kept in the patients; the ratio within the range 0.19-0.22 ensures to predict the disease generalisation. Technical and economic efficiency of

the invention consists in the fact that the derived prognosis factor is an informative laboratory covariant of the favourable or unfavourable development of the pathology.

EFFECT: clinical application of the method allows for well-timed administration of the appropriate treatment in the patient with high-risk early process generalisation.

1 tbl, 2 ex

RU 2 399 057 C1

RU 2 399 057 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к биохимическим исследованиям в онкологии, и может быть использовано для определения дальнейшего развития заболевания, факторов прогноза лечения после завершения комплекса противоопухолевых мероприятий.

Лечение больных диссеминированной меланомой кожи представляет одну из сложнейших задач современной онкологии и часто не дает возможности достичь стойкого положительного результата. Это делает актуальным поиск доступных и достаточно информативных лабораторных критериев, которые, наряду с клиническими факторами прогноза, давали бы представление о характере дальнейшего развития заболевания у пациентов после завершения комплекса противоопухолевых мероприятий.

В развитии любого патологического процесса важная роль принадлежит индивидуальным особенностям организма, обусловленным, в частности, состоянием систем поддержания гомеостаза. В отношении злокачественного роста даже на фоне однотипных морфологических и фенотипических свойств опухоли они могут вносить определенный вклад как в достижение положительного результата лечения, так и в сохранение резистентности организма на постлечебном этапе. Тиреоидный гормон трийодтиронин (T_3) является ведущим гормоном-регулятором метаболизма.

Контролируя и адаптируя активность основных ферментов всех видов обменных процессов к изменяющимся эндо- и экзогенным условиям, он участвует в обеспечении нормального физиологического состояния гомеостаза (Чернышева М.П. Гормоны животных. Введение в физиологическую эндокринологию. СПб, 1995).

В связи с этим содержание T_3 и его динамику у больных под влиянием злокачественного процесса и/или противоопухолевых воздействий можно рассматривать в качестве потенциально значимого фактора в развитии реакции организма на лечение. В данном аспекте необходимо подчеркнуть, что циркулирующий в крови T_3 находится в двух формах - свободной и связанной с белками-переносчиками, главным образом с тиронинсвязывающим глобулином. Связывание поступающего в кровяное русло T_3 с белками выполняет функцию, с одной стороны, защиты организма от высоких концентраций активного соединения, с другой - служит своеобразным депо гормона. Свободный же гормон за счет способности взаимодействовать с тканями-мишенями определяет развитие всех характерных для T_3 физиологических эффектов. Таким образом, в плане регуляторных воздействий важным является не только общее содержание T_3 в крови, но и соотношение общей и свободной форм гормона.

Известен «Способ прогнозирования рецидива опухоли у больных меланомой (Патент №2275637 от 27.04.2006 г., Бюл. №12). Способ разработан для больных женщин репродуктивного статуса и основан на определении суточной экскреции с мочой половых гормонов эстрона, эстрадиола и эстриола и расчета величины соотношения экскреции эстриола к суммарной величине экскреции эстрадиола и эстрона. Определение экскреции эстрогенов и соотношение в выведении отдельных фракций гормонов авторы предлагают проводить после курса лечения и на этапах контрольного наблюдения. В случаях повышения величины указанного соотношения прогнозируют рецидив через 11-12 месяцев после лечения. Недостатком данного способа является его разработка, а следовательно, и применимость только для больных меланомой кожи женщин репродуктивного возраста, но делают невозможность использования указанного коэффициента для прогноза заболевания у пациентов другого пола и у женщин менопаузального статуса.

Известен «Способ прогнозирования течения онкологических заболеваний», выбранный в качестве прототипа (патент №2018835 от 11.12.90, Бюл. №16, от 30.08.94). Авторы способа предлагают определять в лимфоцитах и нейтрофилах крови в течение 4-45 суток содержание гистамина и вычислять величину отношения
 5 первого показателя к последнему. При значении данного отношения более 0,9 прогнозируют осложнение течения заболевания в виде развития рецидивов и метастазов. Недостатком данного способа является необходимость многократных повторных исследований, тогда как исходный показатель не дает перспективной
 10 оценки индивидуального характера развития заболевания.

Целью изобретения является выявление факторов прогноза развития заболевания после комплексного противоопухолевого лечения больных диссеминированной меланомой кожи.

Поставленная цель достигается тем, что после завершения комплексного лечения у
 15 больных определяют содержание в крови общего и свободного трийодтиронина, находят коэффициент соотношения общего трийодтиронина к свободному и при его величине в границах 0,26-0,31 прогнозируют сохранение у больных стабильного состояния в течение 29-48 месяцев, а при величине в границах 0,19-0,22 прогнозируют
 20 генерализацию заболевания и летальный исход в течение 10-22 месяцев.

Изобретение «Способ прогнозирования течения заболевания у больных диссеминированной меланомой кожи» является новым, так как оно неизвестно из
 уровня медицины в области биохимических исследований в онкологии для
 25 определения дальнейшего развития заболевания, факторов прогноза после комплексного противоопухолевого лечения больных диссеминированной меланомой кожи.

Новизна изобретения заключается в том, что данные биохимического исследования свидетельствуют о корреляции между коэффициентом соотношения концентраций
 30 общего и свободного T_3 в крови у пролеченных пациентов и характером дальнейшего течения заболевания у них. Выявленная зависимость позволяет рассматривать данный тест в качестве информативного лабораторного предиктора благоприятного или неблагоприятного развития патологии.

Изобретение «Способ прогнозирования течения заболевания у больных диссеминированной меланомой кожи» является промышленно применимым, так как
 35 оно может быть использовано в здравоохранении, медицинских учреждениях онкологического профиля, онкодиспансерах, научно-исследовательских онкологических институтах.

«Способ прогнозирования течения заболевания у больных диссеминированной меланомой кожи» выполняется следующим образом:

У больных диссеминированной меланомой кожи после проведения комплексного лечения, включающего аутомиело- и аутогемохимиотерапию, лучевую терапию,
 45 определяют содержание в крови общего (связанный+свободный) и свободного трийодтиронина и находят коэффициент соотношения T_3 общ/ T_3 своб. В дальнейшем в процессе контрольного осмотра пролеченных больных устанавливают либо отсутствие развития заболевания, либо его генерализацию, завершающуюся летальным исходом. При сопоставлении состояния процесса у больных, находящихся
 50 на динамическом наблюдении, с величиной коэффициента T_3 общ/ T_3 своб у них после завершения комплексного лечения установлено, что у пациентов, у которых он находился в границах 0,26-0,3, более длительное время сохраняется стабильное состояние, больные живы в течение 29-48 месяцев; у пациентов с величиной

коэффициента в границах 0,19-0,22 отмечается генерализация заболевания с летальным исходом в сроки от 10 до 22 месяцев.

Под наблюдением находились 7 пациентов (5 женщин, 2 мужчин) с диссеминированной меланомой кожи. Больные получили комплексное лечение, включавшее аутомиело-, аутогемохимиотерапию, лучевую терапию и оперативное вмешательство. После окончания лечения в крови больных радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы Иммунотех (Чехия) определяли содержание общего и свободного T_3 , рассчитывали коэффициент соотношения между общей и свободной формами гормона. После выписки из стационара за больными проводилось контрольное наблюдение. Оно позволило установить, что у 4 из наблюдаемых больных в сроки от 10 до 22 месяцев произошла генерализация злокачественного процесса, завершившаяся летальным исходом. У 3 больных сохраняется стабильное состояние без признаков прогресса заболевания в течение 29-48 месяцев.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о наличии связи между особенностями постлечебного течения заболевания у больных диссеминированной меланомой кожи и величиной коэффициента отношения T_3 общ/ T_3 своб на этапе завершения лечения. У больных с более коротким постлечебным периодом стабильного состояния он находился в границах от 0,19 до 0,22, тогда как у пациентов с отсутствием признаков развития заболевания значения коэффициента колебались от 0,26 до 0,31.

Таблица	
Особенности течения заболевания у больных диссеминированной меланомой кожи с разной величиной тиреоидного коэффициента	
Больные с длительностью стабильного состояния от 10 до 22 месяцев	Больные с сохраняющимся стабильным состоянием в течение 29-48 месяцев
Коэффициент T_3 общ/ T_3 своб	Коэффициент T_3 общ/ T_3 своб
0,22 (10 мес.)	0,31 (29 мес.)
0,19 (22 мес.)	0,26 (38 мес.)
0,20 (19 мес.)	0,31 (48 мес.)
0,19 (13 мес.)	

Выявленная зависимость позволяет рассматривать данный тест в качестве информативного лабораторного предиктора благоприятного или неблагоприятного развития рассматриваемой патологии. Его клиническое применение будет способствовать своевременному выявлению больных с повышенным риском ранней генерализации процесса, что позволит применить адекватные лечебные меры у данной категории пациентов.

Примеры клинического выполнения «Способа прогнозирования течения заболевания у больных диссеминированной меланомой кожи»:

Клинический пример №1

Больная В-ва, 1970 г.р., и.б. №15554/т, обратилась в ГОД г.Шахты в июне 2004 г, с жалобами на наличие опухоли в поясничной области слева, которая появилась из родинки 1 год тому назад.

Выполнена пункционная биопсия ц.а. №46277-81 беспигментная меланома. Пациентка получила специальное лечение по месту жительства. В июне 2005 г. больная была госпитализирована в отделение радиологии РНИОИ с клиническим диагнозом: генерализация меланомы кожи поясничной области слева, метастазы в аксиллярные и надключичные лимфоузлы слева, $pT_3N_0M_0$ St. II A исх. Локальный статус: послеоперационный рубец в поясничной области - без особенностей, в

надключичной области слева пальпируется увеличенный до 4 см лимфоузел, неподвижный, плотный. 24-28.06.2005 г. проведен курс полихимиотерапии по схеме: Араноза - 1000 мг внутривенно капельно в 1-й и 2-й дни на аутокрови; Винкристин - 2 мг внутривенно капельно в 1-й день.

28.06.2008 г. в 4-й день курса ПХТ выполнена трепанопункция правой подвздошной кости. В отдельных флаконах, содержащих по 75 мл костномозговой взвеси, после инкубации при 37°C в течение 30 минут внутривенно капельно введено 100 мг цисплатина на аутомиеловзвеси на фоне гипергидратации и форсированного диуреза. С 29.06.2005 г. курс локальной дистанционной гамма-терапии (ДГТ) на область надключичных лимфоузлов слева РОД=3 Гр до СОД=65 изoГр с учетом оставшейся дозы. Клинический эффект расценен как регрессия более 50%. Лечение больная переносила без гематологических и общетоксических реакций. При осмотре и обследовании в октябре 2005 г. признаков рецидивирования и метастазирования не выявлено. 31.10-03.11.2005 г. проведен курс ПХТ №2 на аутокрови по схеме: Араноза - 1000 мг внутривенно капельно в 1-й и 2-й дни на аутокрови; Винкристин - 2 мг внутривенно капельно в 1-й день. Цисплатин 100 мг в 4-й день внутривенно капельно на фоне гипергидратации и форсированного диуреза. 10.12.2005 г. выполнен анализ крови на определение содержания общего и свободного ТЗ. Коэффициент соотношения ТЗ общего/ТЗ свободного равен 0,26. В декабре 2005 г., феврале и марте 2006 г. проведены курсы адъювантной ПХТ №3-5 по указанной выше схеме. При динамическом наблюдении до ноября 2008 г. у пациентки клиническая группа 3, признаков рецидивирования и метастазирования не выявлено.

Таким образом, у пациентки с коэффициентом соотношения ТЗ общего к ТЗ свободному, равному 0,26, при окончании лечения в течение 38 месяцев сохраняется стабильное состояние.

Клинический пример №2

Пациентка Л-на, 1938 г.р., и.б. №2291 Г/т, подвергалась комбинированному лечению в городском онкологическом диспансере (ГОД) г.Ростов-на-Дону в 1991 г. по поводу меланомы кожи внутренней поверхности левой голени (операция+облучение). Г.а. №18157/91 - меланома, II уровень инвазии по Кларку. В ноябре 2004 г. пациентка обратилась в РНИОИ с жалобами на наличие опухоли на внутренней поверхности левого бедра диаметром до 6 см. Была выполнена пункционная биопсия образования ц.а. №29143-144 - обнаружены клетки злокачественного образования неэпителиальной природы, скорее всего меланомы.

Клинический диагноз: меланома кожи внутренней поверхности левой голени, состояние после комбинированного лечения в 1991 г., pT_iN₀M₀, St I, метастазы в мягкие ткани левого бедра.

08.12.2004 г. после выполнения трепанопункции правой подвздошной кости начат 1-й курс аутомиелохимиотерапии. В отдельных флаконах, содержащих по 75 мл костномозговой взвеси, после инкубации при 37°C в течение 30 минут внутривенно введено 1000 мг дакарбазина, метотрексат - 25 мг и винкристин - 1 мг введены на физиологическом растворе. Метотрексат - 25 мг и винкристин - 1 мг вводились также в 8-й день на физиологическом растворе. С 16.12.2004 г. курс дистанционной гамматерапии (ДГТ) на послеоперационный рубец разовой очаговой дозой (РОД) 3 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 40 изoГр. В январе 2005 г. при контрольном осмотре образование в мягких тканях левого бедра уменьшилось до 2х3 см в диаметре, «разделилось» на несколько мелких узелков. С 20.01.2005 г. начат курс аутомиелохимиотерапии №2 по той же схеме.

При контрольном осмотре в феврале 2005 г. образование в области послеоперационного рубца не определяется, периферические лимфоузлы не увеличены. В феврале и марте 2005 г. выполнено 2 адъювантных курса стандартной полихимиотерапии с интервалом в три недели с использованием дакарбазина, метотрексата и винкристина. 31.03.2005 г. выполнен анализ крови на определение содержания общего и свободного ТЗ. Коэффициент соотношения ТЗ общего/ТЗ свободного равен 0,19.

При контрольном осмотре в марте 2005 г. признаков поражения лимфоузлов не выявлено, но пациентку беспокоило плохое самочувствие. По данным комплексного обследования (УЗИ, ФЛО органов грудной клетки) признаков поражения внутренних органов достоверно не выявлено. Больная умерла в мае 2005 г.

Таким образом, низкий коэффициент соотношения ТЗ общего к ТЗ свободному у пациентки на постлечебном этапе сочетался с прогрессированием заболевания.

Технико-экономическая эффективность «Способа прогнозирования течения заболевания у больных диссеминированной меланомой кожи» заключается в том, что выявленные факторы прогноза являются информативным лабораторным предиктором благоприятного или неблагоприятного развития патологии.

Клиническое применение способа позволит своевременно назначить соответствующий вид лечения больным с повышенным риском ранней генерализации процесса.

Формула изобретения

Способ прогнозирования течения заболевания у больных диссеминированной меланомой кожи, включающий биохимическое исследование, отличающийся тем, что после завершения комплексного лечения у больных определяют содержание в крови общего и свободного трийодтиронина, находят коэффициент соотношения общего трийодтиронина к свободному и при его величине в границах 0,26-0,31 прогнозируют сохранение у больных стабильного состояния, а при величине в границах 0,19-0,22 прогнозируют генерализацию заболевания.