

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2608508

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВА РАКА ВУЛЬВЫ I И II СТАДИИ

Патентообладатель: *федеральное государственное бюджетное учреждение "Ростовский научно-исследовательский онкологический институт" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Неродо Галина Андреевна (RU), Зыкова Татьяна Алексеевна (RU), Иванова Виктория Александровна (RU), Богомолова Ольга Александровна (RU)*

Заявка № 2015139378

Приоритет изобретения 16 сентября 2015 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 18 января 2017 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 16 сентября 2035 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015139378, 16.09.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.09.2015Дата регистрации:
18.01.2017

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 16.09.2015

(45) Опубликовано: 18.01.2017 Бюл. № 2

Адрес для переписки:

344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63,
РНИОИ, научно-аналитический отдел,
Ишониной О.Г.

(72) Автор(ы):

Неродо Галина Андреевна (RU),
Зыкова Татьяна Алексеевна (RU),
Иванова Виктория Александровна (RU),
Богомоллова Ольга Александровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
учреждение "Ростовский
научно-исследовательский онкологический
институт" Министерства здравоохранения
Российской Федерации (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: JETTE JUNGE et al., Prognosis of
vulvar dysplasia and carcinoma in situ with
special reference to histology and types of
human papillomavirus (HPV), APMIS, 1997,
Vol.105, pp.963-971. RU 2517541 C1, 27.05.2014.
RU 2532342 C1, 10.11.2014.

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВА РАКА ВУЛЬВЫ I И II СТАДИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и касается способа прогнозирования возникновения рецидива вульвы I и II стадии. Предложенный способ заключается в определении в ткани опухоли ДНК вируса папилломы человека методом полимеразной цепной реакции. У больных с I стадией заболевания при наличии вируса прогнозируют развитие рецидива через

57,3±0,3 месяцев, при отсутствии вируса - через 36±0,12 месяцев, у больных со II стадией заболевания при наличии вируса появление рецидива прогнозируют через 48±0,2 месяцев, а при отсутствии вируса - через 27,1±0,08 месяцев. Изобретение может быть использовано в гинекологии для прогнозирования рецидива рака вульвы. 1 табл., 4 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2015139378, 16.09.2015

(24) Effective date for property rights:
16.09.2015Registration date:
18.01.2017

Priority:

(22) Date of filing: 16.09.2015

(45) Date of publication: 18.01.2017 Bull. № 2

Mail address:

344037, g. Rostov-na-Donu, 14-ya liniya, 63, RNIOL,
nauchno-analiticheskij otdel, Ishoninoj O.G.

(72) Inventor(s):

Nerodo Galina Andreevna (RU),
Zykova Tatyana Alekseevna (RU),
Ivanova Viktoriya Aleksandrovna (RU),
Bogomolova Olga Aleksandrovna (RU)

(73) Proprietor(s):

federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe
uchrezhdenie "Rostovskij
nauchno-issledovatel'skij onkologicheskij
institut" Ministerstva zdravookhraneniya
Rossijskoj Federatsii (RU)(54) **METHOD OF PREDICTION OF RECURRENT VULVAR CANCER I AND II STAGE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine and concerns a method for prediction of relapse vulvar I and II stage. Proposed method consists in determining in tumour tissue a DNA of human papilloma virus by method of polymerase chain reaction. In the patients with stage I disease in the presence of virus, predict relapse by 57.3 ± 0.3 months, in the absence of virus –

through 36 ± 0.12 months, in the patients with II stage of disease in the presence of virus occurrence of relapse is predicted through 48 ± 0.2 months, while the absence of virus – through 27.1 ± 0.08 months.

EFFECT: invention can be used in gynecology for prediction of recurrent carcinoma of vulva.

1 cl, 1 tbl, 4 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к гинекологии, и может быть использовано для прогнозирования рецидива рака вульвы.

Рак вульвы на сегодняшний день занимает 4-е место в структуре онкологических заболеваний (см. Вишневская Е.Е. Рак вульвы (по материалам РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова) // Онкологический журнал. - 2008. - Т. 2, №3(7). - С. 38-42; см. Пушкарев В.А., Мазитов И.М., Хуснутдинов Ш.М. Анализ клинического течения рака вульвы // Медицинский вестник Башкортостана. - 2012. - Т. 7, №2. - С. 87-90; см. Аглуллин И.Р., Панов А.В., Сафин И.Р., Ибрагимова Л.Ш. Опыт реконструктивно-пластических оперативных вмешательств в лечении местно-распространенных форм рака вульвы // Материалы VIII Всеросс. Съезда онкологов. Т. II. Вопросы онкологии. - 2013. - Т. 59, №3. - С. 691-692).

Особенностью рака вульвы является то, что он практически более чем в половине случаев диагностируется в III-IV стадии и, как правило, у женщин пожилого и старческого возраста (см. Турчак А.В. Рецидивы рака вульвы и результаты их терапии (20-летний опыт). // Онкология. - 2009. - Т. 11, №4. - С. 312-313). В связи с этим результаты лечения рака вульвы малоэффективны, отличаются быстрым рецидивированием и метастазированием, что, в общем, дает неудовлетворительные отдаленные результаты лечения. Таким образом, поиск любых прогностических факторов эффективности лечения рака вульвы является актуальным на сегодняшний день.

Рецидивы рака вульвы отличаются высокой злокачественностью, плохо поддаются лечению и становятся причиной смерти больных с этим заболеванием (см. Урманчеева А.Ф. Эпидемиология рака вульвы. Факторы риска и прогноза // Практическая онкология. - 2006. - №7(4). - С. 189-196; см. Франк Г.А. Рецидив злокачественной опухоли: понятие, сущность, терминология // Рос. онкол. Журн. - 2006. - №3. - С. 2-7).

Считается, что вирус папилломы человека (HPV, ВПЧ) обладает способностью вызывать патологическое размножение клеток и разрастание ткани, тем самым провоцируя появление новообразований - кондилом и папиллом, нередко злокачественной этиологии (см. интернет-ресурс: <http://www.knigamedika.ru/infekcionnye/papillomavirus-cheloveka.html#ixzz3alHc74Qj>).

Установлена связь наличия в организме вируса HPV и развития таких заболеваний как рак молочной железы, рак шейки матки (см. Baseman J.G., Koutsky L.A. The epidemiology of human papillomavirus infections. Journal of Clinical Virology, 2005, 32(1): 16-24).

Из патентных источников известен «Способ прогнозирования рецидива рака вульвы» (см. патент RU №2532342, МПК G01N 33/53, опубл. 10.11.2014, Бюл. №31) сущностью которого является то, что у больных раком вульвы перед началом лечения определяют содержание в крови больших гранулярных лимфоцитов (БГЛ) и уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), при содержании БГЛ выше 11,8% и уровня ЦИК ниже 33,3 у.е. прогнозируют безрецидивный период в течение 5 и более лет, а при содержании БГЛ ниже 9,8% и ЦИК выше 42,7 у.е. прогнозируют развитие рецидива в ближайшие 2 года. Однако данный способ применяется для всех больных раком вульвы независимо от стадии.

Также известен «Способ прогнозирования возникновения рецидива рака вульвы» (см. патент RU №2517541 C1, МПК G01N 33/52, опубл. 27.05.2014, Бюл. №15). Способ включает биохимическое исследование крови и отличается тем, что при контрольных осмотрах больных раком вульвы в эритроцитах крови определяют погруженность белков в липидный матрикс мембран эритроцитов, и при ее значении в пределах 0,21-0,35 у.е. оптической плотности прогнозируют появление рецидивов, а при 0,08-0,2 у.е.

оптической плотности - продолжительное нахождение больных в состоянии ремиссии. Однако данный способ определяет уже наличие рецидива или его отсутствие на данный момент.

Из патентных источников известен способ определения эффективности лечения рака тела матки (патент RU 2424806 C1, МПК А61К 31/513, А61Р 35/00, А61В 17/00, А61N 5/10, опубл. 27.07.2011, Бюл. 21), сущностью которого является то, что через 1,5-2 недели после окончания лечения в суточной моче больных определяют уровень кортизола и тетрагидро-11-дезоксикортизола, определяют коэффициент соотношения тетрагидро-11-дезоксикортизола к кортизолу; при величине соотношения менее двух прогнозируют длительность безрецидивного периода пять и более лет, а при соотношении более двух - развитие рецидива в ближайшие два года. Однако этот способ возможно применять только для больных раком тела матки, так как гормональный статус больных раком тела матки и раком вульвы резко отличается друг от друга.

Известен «Способ прогнозирования безрецидивного периода после комплексного лечения рака вульвы» (см. патент RU №2193776 C1, МПК G01N 33/48, опубл. 27.11.2002), сущностью которого является то, что у женщин менопаузального возраста с латерализацией опухоли определяют сторону расположения опухоли, возраст менархе, количество аборт и родов и длительность безрецидивного периода: при левосторонних локализациях прогнозируют в обратной зависимости от возраста менархе и количества аборт, при правосторонних локализациях - в прямой зависимости от возраста менархе и в обратной зависимости от количества родов. Способ позволяет индивидуально планировать лечебно-профилактические мероприятия, рационально использовать лекарственные средства, однако данный способ не обладает критериями прогноза эффективности лечения.

Техническим результатом предлагаемого изобретения является прогнозирование эффективности лечения рака вульвы в зависимости от присутствия вируса папилломы человека в тканях вульвы у больных с I-II стадиями заболевания.

Технический результат достигается тем, что в ткани опухоли определяют ДНК вируса папилломы человека методом полимеразной цепной реакции, у больных с I стадией заболевания при наличии вируса прогнозируют развитие рецидива через $57,3 \pm 0,3$ месяцев, при отсутствии вируса - через $36 \pm 0,12$ месяцев, у больных со II стадией заболевания при наличии вируса появление рецидива прогнозируют через $48 \pm 0,2$ месяцев, а при отсутствии вируса - через $27,1 \pm 0,08$ месяцев.

Анализ на обнаружение ВПЧ был проведен нами 190 больным с диагнозом рак вульвы.

Стадия заболевания, кол-во больных	ВПЧ (положительный результат),	ВПЧ (отрицательный результат),
I, n=87	$57,3 \pm 0,3$ n=43	$36 \pm 0,12$ n=44
II, n=103	$48 \pm 0,2$ n=54	$27,1 \pm 0,08$ n=49

Было установлено, что у больных с I стадией заболевания при наличии вируса

папилломы человека (положительный результат) прогнозируют развитие рецидивов через $57,3 \pm 0,3$ месяцев, при отсутствии вируса - через $36 \pm 0,12$ месяцев, у больных со II стадией заболевания при наличии вируса появление рецидивов прогнозируют через $48 \pm 0,2$ месяцев, а при отсутствии вируса - через $27,1 \pm 0,08$ месяцев.

5 Способ осуществляется следующим образом.

Выявление ДНК ВПЧ проводят методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени» на термоциклере Rotor Gene 6000 (QIAGEN, Германия). Для этого исследуют образцы опухолевой ткани, полученной в процессе хирургического вмешательства у пациенток с гистологически подтвержденным диагнозом рак вульвы.

Гомогенизацию и первичный лизис ткани опухоли проводят с использованием буферного раствора MagNa Pure DNA Tissue Lysis Bufer на приборе MagNa Lyser (Roch, Швейцария).

15 Для экстракции ДНК используют метод сорбции на магнитных частицах в автоматическом режиме на приборе MagNa Pure Compact в комбинации с набором реагентов MagNa Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I-Large Volume, (Roch, Швейцария).

Используют наборы реагентов производства ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии»

Роспотребнадзора: «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-FL» и «АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-FL».

20 Приводим клинические примеры применения предлагаемого способа.

Пример №1.

Больная Т., 35 лет, в марте 2009 года поступила в гинекологическое отделение РНИОИ с диагнозом рак вульвы 1 стадии. Гистологический анализ (ГА): умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак с ороговением, инвазия 4 мм.

25 Больной проведено ПЦР-исследование на обнаружение ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ). Заключение: ДНК ВПЧ обнаружена (положительный результат).

Больной проведена операция - левосторонняя гемивульвэктомия, в послеоперационном периоде проведена наружная лучевая терапия на первичный очаг и область пахово-бедренных лимфоузлов. Больная выписана в удовлетворительном состоянии.

Через 57 месяцев у больной возник рецидив заболевания. Произведено иссечение рецидива с последующей химиотерапией.

На сегодняшний день больная наблюдается без признаков рецидива.

Клинический пример №2.

35 Больная К., 71 год, в 2011 году поступила в гинекологическое отделение РНИОИ с диагнозом рак вульвы I стадия. Гистологический анализ: плоскоклеточный рак умеренно-дифференцированный, с ороговением, инвазия 4 мм.

Больной проведено ПЦР-исследование на обнаружение ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ). Заключение: ДНК ВПЧ отсутствует (отрицательный результат).

40 Выполнена вульвэктомия с последующей наружной лучевой терапией.

Через 36 месяцев у больной возник рецидив заболевания. Произведено иссечение рецидива с последующей химиотерапией.

На сегодняшний день больная наблюдается без признаков рецидива.

Клинический пример №3.

45 Больная К., 63 лет, в 2012 году поступила в гинекологическое отделение РНИОИ с диагнозом рак вульвы II стадия. Гистологический анализ: высокодифференцированный плоскоклеточный рак с ороговением, инвазия 2 мм.

Больной проведено ПЦР-исследование на обнаружение ДНК вируса папилломы

человека (ВПЧ). Заключение: ДНК ВПЧ отсутствует (отрицательный результат).

Проведена операция - вульвэктомия с последующей лучевой терапией.

Через 29 месяцев возник рецидив заболевания. Произведено иссечение рецидива с последующей химиотерапией (3 курса).

5 На сегодняшний день больная наблюдается без признаков рецидива.

Клинический пример №4.

Больная З., 78 лет, в 2009 году поступила в гинекологическое отделение РНИОИ с диагнозом рак вульвы II стадия. Гистологический анализ: умереннодифференцированный плоскоклеточный рак с ороговением, инвазия 6 мм.

10 Больной проведено ПЦР-исследование на обнаружение ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ). Заключение: ДНК ВПЧ присутствует (положительный результат).

Проведена операция - вульвэктомия с последующей лучевой терапией.

Через 48 месяцев возник рецидив заболевания. Произведено иссечение рецидива с последующей химиотерапией (3 курса).

15 На сегодняшний день больная наблюдается в состоянии ремиссии.

Данным способом был рассчитан прогноз рецидива 190 больным с диагнозом рак вульвы. Способ легко воспроизводим в условиях стационара при наличии молекулярно-генетической лаборатории.

20 (57) Формула изобретения

Способ прогнозирования возникновения рецидива рака вульвы I и II стадии, заключающийся в том, что в ткани опухоли определяют ДНК вируса папилломы человека методом полимеразной цепной реакции, у больных с I стадией заболевания при наличии вируса прогнозируют развитие рецидива через $57,3 \pm 0,3$ месяцев, при
25 отсутствии вируса - через $36 \pm 0,12$ месяцев, у больных со II стадией заболевания при наличии вируса появление рецидива прогнозируют через $48 \pm 0,2$ месяцев, а при отсутствии вируса - через $27,1 \pm 0,08$ месяцев.

30

35

40

45