

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043613**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.06

(51) Int. Cl. **G01N 33/483** (2006.01)

(21) Номер заявки
202291902

(22) Дата подачи заявки
2022.06.02

**(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА ПРИ ИНФИЛЬТРАТИВНОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА pT4a-
bN0-3M0 ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

(43) **2023.05.25**

(74) Представитель:

(96) **2022/EA/0032 (BY) 2022.06.02****Ревтович М.Ю. (BY)**

(71)(72)(73) Заявитель, изобретатель и патентовладелец:

(56) **BY-C1-22948**

**РЕВТОВИЧ МИХАИЛ
ЮРЬЕВИЧ; КРАСЬКО ОЛЬГА
ВЛАДИМИРОВНА; ПОТЕЙКО
АЛЕКСАНДР ИВАНОВИЧ; ИВАНОВ
АНДРЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ (BY)**

RU-C1-2706696**US-A1-2017285044**

SUGARBAKER PH ET AL., Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. SEMIN SURG ONCOL. 2003, vol. 21, no.4, pp. 233-48. DOI:10.1002/SSU.10042. PMID: 14648781. реферат, С. 245 tabs. VI, VII

(57) Изобретение относится к области медицины, а именно к онкологии, и может быть использовано для прогнозирования риска развития прогрессирования опухолевого процесса при инфильтративном раке желудка pT4a-bN0-3M0 после радикального хирургического лечения. Задачей изобретения является повышение точности прогнозирования риска развития прогрессирования опухолевого процесса при инфильтративном раке желудка pT4a-bN0-3M0. Поставленную задачу решает способ прогнозирования риска развития прогрессирования опухолевого процесса при инфильтративном раке желудка pT4a-bN0-3M0 после радикального хирургического лечения, заключающийся в том, что гистологически определяют степень метастатического поражения регионарных лимфатических узлов pN, объем перенесенной операции, учитывают факт проведения перфузионной интраоперационной интраперитонеальной термохимиотерапии, рассчитывают прогностический индекс ПИ по формуле:

$$\text{ПИ} = 0,54 \times x_1 + 1,27 \times x_2 - 0,34 \times x_3 - 0,45 \times x_4,$$

где $x_1=1$, при наличии от одного до шести метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN1-2), $x_1=0$ при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN0) или при наличии семи или более метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN3); $x_2=1$, при наличии семи и более метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN3), и $x_2=0$ при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN0) или при наличии от одного до шести метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN1-2); $x_3=1$, при соответствии объема выполненной операции соответствует субтотальной резекции желудка, и $x_3=0$, при соответствии объема выполненной операции соответствует гастрэктомии, комбинированной гастрэктомии, комбинированной субтотальной резекции желудка; $x_4=1$, при проведении во время операции проведена перфузионная интраоперационная интраперитонеальная термохимиотерапия, и $x_4=0$, когда перфузионная интраоперационная интраперитонеальная термохимиотерапия не проводилась, и при значении ПИ, равном или менее 0, прогнозируют стандартный риск, при значении ПИ более 0, но не более 0,7 - промежуточный риск, а при значении ПИ более 0,7 - высокий риск развития прогрессирования опухолевого процесса при инфильтративных формах рака желудка pT4a-bN0-3M0 после радикального хирургического лечения.

B1**043613****043613 B1**

Изобретение относится к области медицины, а именно к онкологии, и может быть использовано для прогнозирования риска развития прогрессирующего опухолевого процесса при инфильтративном раке желудка рТ4а-бN0-3M0 после радикального хирургического лечения.

Основой лечения рака желудка является выполнение радикальной хирургической операции, после которой в ряде случаев наблюдается прогрессирующее опухолевого процесса с развитием метастатической перитонеальной диссеминации или отдаленных лимфогематогенных метастазов, негативно влияющих на прогноз заболевания.

На сегодняшний день не описано подходов, позволяющих прогнозировать прогрессирующее опухолевого процесса при инфильтративном раке желудка на основе комплексного учета факторов, характеризующих степень метастатического поражения регионарного лимфоколлектора (pN) и объема перенесенного противоопухолевого лечения.

Известен способ прогнозирования гематогенного метастазирования при диффузном типе рака желудка [1], путем иммуногистохимического исследования гистологических препаратов первичной опухоли антителами Cyslophilin A Antibody (CypA) клон NBP 1-54388 при рабочем разведении 1:1200. Диффузный рак желудка является одной из разновидностей инфильтративного рака желудка. При наличии позитивной цитоплазматической экспрессии CypA в клетках первичной опухоли прогнозируют низкий риск развития гематогенных метастазов.

Недостатками способа являются: 1) не пригоден для прогнозирования прогрессирующего опухолевого процесса, поскольку учитывает вероятность развития только гематогенных метастазов и не учитывает риск развития метастатической перитонеальной диссеминации (канцероматоза), являющейся более характерным вариантом прогрессирующего именно диффузного рака желудка, рассматриваемого в известном способе прогнозирования; 2) отсутствие числового критерия не позволяет объективно стратифицировать пациентов согласно имеющемуся у них риску развития гематогенных метастазов, придавая известному способу субъективизм.

Известен способ определения направленности патологического процесса при перстневидноклеточном раке желудка [2] (является наиболее частым гистологическим вариантом, встречающимся при инфильтративном раке желудка), заключающийся в том, что у мужчин с перстневидноклеточным раком желудка после радикального оперативного вмешательства в объеме гастрэктомии в ткани злокачественной опухоли определяют уровень тестостерона и при значениях показателя $7,8 \pm 0,6$ нг/г ткани прогнозируют генерализацию процесса в срок от 6 до 12 месяцев, при уровне тестостерона $174,5 \pm 15,6$ нг/г ткани прогнозируют благоприятное течение процесса, увеличение продолжительности жизни пациентов.

Недостатками способа являются: 1) гендерная специфичность известного способа, ограничивающая его применение; 2) невозможность прогнозирования прогрессирующего опухолевого процесса в сроки, превышающие 12 мес после радикального хирургического лечения.

Кроме этого общими недостатками упомянутых выше известных способов [1, 2] являются: 1) отсутствие оценки местной распространенности опухолевого процесса, в частности, степени метастатического поражения регионарного лимфоколлектора (регионарных лимфоузлов), как фактора, потенциально негативно влияющего на прогноз радикально оперированных пациентов [3]; 2) отсутствие учета объема проведенного противоопухолевого лечения при определении риска прогрессирующего рака желудка.

Источник информации, близкий к заявляемому способу, не обнаружен.

Задачей изобретения является повышение точности прогнозирования риска развития прогрессирующего опухолевого процесса при инфильтративном раке желудка рТ4а-бN0-3M0 с учетом объема проведенного лечения на этапе выполнения радикальной операции и степени метастатического поражения регионарного лимфоколлектора.

Поставленную задачу решает способ прогнозирования риска развития прогрессирующего опухолевого процесса при инфильтративном раке желудка рТ4а-бN0-3M0 после радикального хирургического лечения, заключающийся в том, что гистологически определяют степень метастатического поражения регионарных лимфатических узлов pN, объем перенесенной операции, учитывают факт проведения перфузионной интраоперационной интраперитонеальной термохимиотерапии, рассчитывают прогностический индекс ПИ по формуле:

$$\text{ПИ} = 0,54 \times x_1 + 1,27 \times x_2 - 0,34 \times x_3 - 0,45 \times x_4,$$

где: $x_1=1$, при наличии от одного до шести метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN1-2), $x_1=0$ при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN0) или при наличии семи или более метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN3);

$x_2=1$, при наличии семи и более метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN3), и $x_2=0$ при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN0) или при наличии от одного до шести метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN1-2);

$x_3=1$, при соответствии объема выполненной операции соответствует субтотальной резекции желудка, и $x_3=0$, при соответствии объема выполненной операции соответствует гастрэктомии, комбинированной гастрэктомии, комбинированной субтотальной резекции желудка;

$x_4=1$, при проведении во время операции перфузионной интраоперационной интраперитонеальной

термохимиотерапии, и $x_4=0$, когда перфузионная интраоперационная интраперитонеальная термохимиотерапия не проводилась,

и при значении ПИ, равном или менее 0, прогнозируют стандартный риск, при значении ПИ более 0, но не более 0,7 - промежуточный риск, а при значении ПИ более 0,7 - высокий риск развития прогрессирования опухолевого процесса при инфильтративных формах рака желудка pT4a-bN0-3M0 после радикального хирургического лечения.

Способ осуществляют следующим образом.

Пациенту с диагнозом инфильтративный рак желудка pT4a-bN0-3M0 после радикальной хирургической операции определяют гистологически степень метастатического поражения регионарных лимфатических узлов pN (pN0, pN1, pN2, pN3), учитывают объем проведенного противоопухолевого лечения, включающий: а) вариант проведенной операции (стандартная или комбинированная субтотальная резекция желудка, стандартная или комбинированная гастрэктомия); б) проведение перфузионной интраоперационной интраперитонеальной термохимиотерапии. Рассчитывают прогностический индекс ПИ по вышеприведенной формуле:

$$\text{ПИ} = 0,54 \times x_1 + 1,27 \times x_2 - 0,34 \times x_3 - 0,45 \times x_4$$

При значении ПИ, равном или менее 0, прогнозируют стандартный риск, при значении ПИ более 0, но не более 0,7 - промежуточный риск, а при значении ПИ более 0,7 - высокий риск развития прогрессирования опухолевого процесса при инфильтративных формах рака желудка pT4a-bN0-3M0 после радикального хирургического лечения.

Степень метастатического поражения регионарных лимфатических узлов pN определяют гистологически. Объем радикального хирургического лечения включает выполнение стандартной гастрэктомии или субтотальной резекции желудка (в зависимости от локализации опухоли в желудке и вовлечения в опухолевый процесс одного или нескольких отделов желудка) либо выполнение комбинированной гастрэктомии или субтотальной резекции желудка при распространении опухоли на соседние структуры, которыми являются селезенка, поперечно-ободочная кишка, печень, диафрагма, поджелудочная железа, брюшная стенка, надпочечник, почка, тонкая кишка. Перфузионная интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия проводится во время хирургической операции путем введения в течение 1 ч в брюшную полость перфузата, нагретого до 42°C в объеме 4-5 л и содержащего химиопрепараты (цисплатин 50 мг/м², доксорубин 50 мг/м²).

Способ разработан на основании данных о 345 пациентах, радикально оперированных в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (Республика Беларусь). Валидация модели осуществлена с помощью бутстрепинга с 5000 повторами. Индекс конкордации - 0,67.

Пример 1.

Пациент Т., 1957 г рождения, диагноз: язвенно-инфильтративный рак тела желудка, pT4aN0M0, стадия IIb; 29.10.2014 пациенту проведено хирургическое лечение - гастрэктомия, лимфодиссекция D2, перфузионная ИИТХТ (цисплатин, доксорубин при температуре 42°C в течение 1 ч). Определено: гистологически метастазы в регионарных лимфоузлах отсутствуют, что соответствует степени метастатического поражения регионарного лимфоколлектора pN0-x1=0 и x2=0; объем проведенной операции (стандартная гастрэктомия) - x3=0; пациенту проведена перфузионная ИИТХТ - x4=1. Рассчитанный по формуле прогностический индекс ПИ равен -1 (минус один). Прогнозируем стандартный риск развития прогрессирования опухолевого процесса. Пациент жив, признаки прогрессирования заболевания отсутствуют.

Пример 2.

Пациент Л., 1955 г. рождения, диагноз: язвенно-инфильтративный рак антрального отдела желудка, pT4aN3M0, стадия IIb; 24.02.2010 пациенту проведено хирургическое лечение - дистальная субтотальная резекция желудка, лимфодиссекция D2, перфузионная ИИТХТ (цисплатин, доксорубин при температуре 42°C в течение 1 ч). Определено: гистологически в регионарных лимфоузлах имеются 8 метастазов, что соответствует степени метастатического поражения регионарного лимфоколлектора pN3 - x1=0 и x2=1; объем проведенной операции (субтотальная резекция желудка) - x3=1; пациенту проведена перфузионная ИИТХТ - x4=1. Рассчитанный по формуле прогностический индекс ПИ равен 0,48. Прогнозируем промежуточный риск развития прогрессирования опухолевого процесса. Прогрессирование опухолевого процесса с развитием метастазов в парааортальных лимфоузлах отмечено через 1462 дня после операции (24.02.2014), 19.07.2014 пациент умер от основного заболевания.

Пример 3.

Пациент Е., 1941 г. рождения, диагноз: язвенно-инфильтративный рак пилорического отдела желудка, pT4aN3M0, стадия IIb; 24.02.2010 пациенту проведено хирургическое лечение - дистальная субтотальная резекция желудка, лимфодиссекция D2. Определено: гистологически в регионарных лимфоузлах имеются 9 метастазов, что соответствует степени метастатического поражения регионарного лимфоколлектора pN3 - x1=0 и x2=1; объем проведенной операции (субтотальная резекция желудка) - x3=1; перфузионная ИИТХТ пациенту не проводилась - x4=0. Рассчитанный по формуле прогностический индекс ПИ равен 0,93. Прогнозируем высокий риск развития прогрессирования опухолевого процесса.

Прогрессирование опухолевого процесса с развитием метастазов в легких отмечено через 112 дней после операции (27.01.2010), 15.05.2010 пациент умер от основного заболевания.

Заявляемый способ позволяет стратифицировать пациентов с инфильтративным раком желудка pT4a-bN0-3M0 в зависимости от имеющегося риска прогрессирования опухолевого процесса после проведения радикального лечения на основании оценки степени метастатического поражения регионарного лимфоколлектора (pN) и проведенного на интраоперационном этапе объема противоопухолевого лечения для осуществления их углубленного обследования в ходе динамического наблюдения для ранней диагностики прогрессирования опухолевого процесса.

Способ прост и доступен для повседневной практики благодаря использованию небольшого числа факторов прогноза, не требующих для своей оценки применения специальных лабораторных, инструментальных или инвазивных методов обследования.

Способ имеет высокую информативность в прогнозировании прогрессирования опухолевого процесса - индекс конкордации 0,67.

Источники информации.

1. Патент № 2493568 RU, МПК G01N 33/53, опубликован 20.09.2013.
2. Патент № 2480771 RU, МПК G01N 33/74, опубликован 27.04.2013.
3. Deng J., Liu J., Wang W. et al. Validation of clinical significance of examined lymph node count for accurate prognostic evaluation of gastric cancer for the eighth edition of the American joint committee on cancer (AJCC) TNM staging system//Chin. J. Cancer Res. - 2018. - Vol. 30, № 5. - P.477-491.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ прогнозирования риска развития прогрессирования опухолевого процесса при инфильтративном раке желудка pT4a-bN0-3M0 после радикального хирургического лечения, заключающийся в том, что гистологически определяют степень метастатического поражения регионарных лимфатических узлов pN, объем перенесенной операции, учитывают факт проведения перфузионной интраоперационной интраперитонеальной термохимиотерапии, рассчитывают прогностический индекс ПИ по формуле:

$$\text{ПИ} = 0,54 \times x_1 + 1,27 \times x_2 - 0,34 \times x_3 - 0,45 \times x_4,$$

где $x_1=1$, при наличии от одного до шести метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN1-2), $x_1=0$ при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN0) или при наличии семи или более метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN3);

$x_2=1$, при наличии семи и более метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN3), и $x_2=0$ при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN0) или при наличии от одного до шести метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN1-2);

$x_3=1$, при соответствии объема выполненной операции соответствует субтотальной резекции желудка, и $x_3=0$, при соответствии объема выполненной операции соответствует гастрэктомии, комбинированной гастрэктомии, комбинированной субтотальной резекции желудка;

$x_4=1$, при проведении во время операции перфузионной интраоперационной интраперитонеальной термохимиотерапии, и $x_4=0$, когда перфузионная интраоперационная интраперитонеальная термохимиотерапия не проводилась,

и при значении ПИ, равном или менее 0, прогнозируют стандартный риск, при значении ПИ более 0, но не более 0,7 - промежуточный риск, а при значении ПИ более 0,7 - высокий риск развития прогрессирования опухолевого процесса при инфильтративных формах рака желудка pT4a-bN0-3M0 после радикального хирургического лечения.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
