

Н. О. АРТАМОНОВА, Ю. В. ПАВЛИЧЕНКО, Т. С. БАКАЙ, О. С. КРИВУЛЯ

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ МЕТАСТАЗОВ И РЕЦИДИВОВ (ДАЙДЖЕСТ)

Дайджест содержит тематическую подборку рефератов отечественных и зарубежных научных публикаций относительно современных биомедицинских достижений по вопросам диагностики метастазов грудной железы, легких и других локализаций.

Ключевые слова: метастазы, рак грудной железы, рак легкого, онкомаркеры, ПЭТ, КТ, лучевая диагностика.

N. ARTAMONOVA, Y. PAVLICHENKO, T. BAKAY, O. KRYVULYA

SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy for Medical Sciences», Kharkov

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS OF METASTASIS AND RECURRENCES (DIGEST)

Digest contains a thematic set of abstracts of domestic and foreign scientific publications on modern biomedical advantages in the diagnosis of metastases of breast cancer, lung cancer and other sites cancers.

Keywords: metastasis, breast cancer, lung cancer, oncomarkers, PET, CT, radiation diagnosis.

УДК 616–006: 615.841 (088.8)

НЕОНІЛА ОЛЕГІВНА АРТАМОНОВА, ЮЛІАНА ВАЛЕРІЇВНА ПАВЛІЧЕНКО

ОЛЕНА ІВАНІВНА КОНДРАШОВА, ОКСАНА СЕРГІЇВНА КРИВУЛЯ

ДУ «Институт медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ ДІАГНОСТИКИ МЕТАСТАЗІВ ТА РЕЦИДИВІВ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН (ДАЙДЖЕСТ)

З метою забезпечення доступності використання інноваційного поля сучасних біомедичних технологій систематизовано сучасну патентну інформацію з винаходів та корисних моделей за методами діагностики метастазів.

Ключові слова: метастази, маркери, рак грудної залози, рак легені, променева діагностика, прогноз.

Час від часу ми дізнаємося про дивовижні відкриття вчених, які розробляють новітні технології діагностики та лікування, і прогрес не зупиняється ні на хвилину. Завдяки інноваціям у медицині охорона здоров'я вийшла на більш високий рівень.

Усе більшого поширення набуває променева діагностика, розроблено чимало нових радіодіагностичних методів, які дозволяють забезпечити діагностику онкозахворювань, визначити розповсюдження пухлин.

У представленому дайджесті з метою забезпечення доступності використання інноваційного поля сучасних біомедичних технологій систематизовано сучасну патентну інформацію з винаходів та корисних моделей щодо методів діагностики метастазів.

ДІАГНОСТИКА МЕТАСТАЗІВ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

1. Спосіб прогнозування інвазивного та метастатичного потенціалу раку молочної залози (пат. 92957, Україна, МПК А61В 10/00, G01N 33/48 / Микитенко Д. О. (UA); заявник і патентовласник Микитенко Д. О. (UA). — №а200901031; заявл. 09.02.2009; опубл. 27.12.2010, бюл. №24.).

© Н. О. Артамонова, Ю. В. Павліченко,
О. І. Кондрашова, О. С. Кривуля, 2014

Розроблено спосіб прогнозування інвазивної та метастатичної активності раку грудної залози (РГЗ) шляхом забору досліджуваного матеріалу, виявлення експресії ключового молекулярного маркера — білка Е-кадгерину та оцінки інвазивного і метастатичного потенціалу пухлини. При цьому як досліджуваний матеріал використовують плазму крові, в якій визначають рівень гомоцистеїну, після чого встановлюють діапазон рівня експресії Е-кадгеринів за формулами для першої межі діапазону, для другої межі діапазону.

2. Панель прогностичних маркерів виникнення рецидиву пухлинного процесу у хворих на рак молочної залози (пат. 90143, Україна, МПК А61В 17/00 / Кудрявець Ю. Й. (UA), Жильчук В. Є. (UA), Воронцова А. Л. (UA) та ін.; заявник і патентовласник Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України (UA). — №u201315341; заявл. 27.12.2013; опубл. 12.05.2014, бюл. №9.).

В Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України розроблено панель прогностичних маркерів виникнення рецидиву пухлинного процесу у хворих на РГЗ, де як маркери використовують наявність у пунктатах кісткового мозку дисемінованих пухлинних клітин

у поєднанні з високим рівнем біологічної активності фактора некрозу пухлин у пункті кісткового мозку (> 150 пкг/мл) і в периферичній крові (> 100 пкг/мл) і макрофагального колонієстимулюючого фактора (> 300 од/мл) у периферичній крові.

3. CTC аналіз біомаркерів у хворих на рак грудної залози з метастазами в головний мозок (заявка 20122857274, Канада, МПК C12Q 1/68, G01N 33/50, G01N 33/567. A CTC biomarker assay to combat breast cancer brain metastasis / Marchetti D. (US), Ridgway L. (US), Zhang L. (US) та ін.; заявник Baylor College Medicine (US). — №CA20122857274; заявл. 28.11.2012; опубл. 06.06.2013).

Використання даного винаходу пов'язане з методами лікування, прогнозування та/або діагностики метастазів РГЗ у головний мозок. Варіанти використання методів включають характеристику циркулюючих пухлинних клітин у присутності або за відсутності ЕрСАМ і потім, після ідентифікації ЕрСАМ негативних клітин і визначення статусу інших маркерів (наприклад, гепаранази і/або Notchl), лікування індивідуума на основі певних характеристик.

4. Білки, що беруть участь у виявленні метастазів раку і його лікуванні (заявка 201214240798, США, МПК C07K 14/705, C07K 16/30, C12N 15/113. Protein involved in detection of cancer metastasis and a treatment thereof / Lim Y. P. (SG) та ін.; заявник і патентовласник Lim Y. P. (SG), Univ Singapore (SG). — №US201214240798; заявл. 24.08.2012; опубл. 17.07.2014).

Використовуючи фосфорну протеоміку, профілювали рівні фосфорилування сотень білків одночасно по всій ізогенній моделі метастазів РГЗ. Серед них такі, як TRPV4, кальцієвий канал, який надлишково експресується в інвазивних пухлинах грудної залози в порівнянні з прострумовою карциномою *in situ*, пренеопластичними ураженнями і нормальними тканинами. Встановлено, що TRPV4 підвищується більшою мірою в лініях клітин інвазивного РГЗ і меншою мірою у клітинних лініях неінвазивного РГЗ. Ці дані відображені в гіпотезі, за якою TRPV4 набуває ранніх рис метастатичних ракових клітин. Функціональні дослідження показали, що пригнічення експресії TRPV4 значно знижує міграцію та інвазію клітин РГЗ, але не їх проліферацію. Пригнічення експресії TRPV4 у метастатичних клітинах РГЗ мишей також знижує і кількість, і розмір метастатичних колоній. Це підтверджує думку, що TRPV4 є привабливою мішенню для терапії з метою впливу на метастазування. Подальші експерименти дали можливість припустити, що функціональний ефект TRPV4 на клітинні процеси РГЗ був пов'язаний з регуляцією внутрішньоклітинного Ca^{2+} , пластичністю клітин і експресією білків міжклітинної адгезії, таких як бета-катенін і Е-кадгерин. Останні дві події мають очевидні наслідки для інвазії та інтравазації/екстравазації раку. Також були зроблені нові спостереження, що активація TRPV4 з PDD призвела до активації АКТ і ФАК шляхів, важливих для

міграції клітин. Зокрема, пригнічення Е-кадгерину і β -катеніну, що відбувається за активацією TRPV4, як було показано, опосередковано АКТ шляхом. У сукупності ці дані показують, що активація Ca^{2+} -залежних каскадів і шляхів, пов'язаних з міграцією клітин, служить сполучною ланкою функції TRPV4 в метастазуванні РГЗ.

5. Метод діагностики, прогнозування та лікування метастазів РГЗ (заявка 20137011176, Республіка Корея, МПК C12Q 1/68. Method for the diagnosis, prognosis and treatment of breast cancer metastasis / Gomis C. R. (ES), Tarragona S. M. (ES), Arnal E. A. (ES) та ін.; заявник Fundacio Inst de Recerca biomedica IRB Barcelona (ES), Fundacio Privada institucio Catalana de Recerca i Estudis Avancats (ES). — №KR20137011176; заявл. 05.10.2011; опубл. 12.06.2014).

Метод діагностики, прогнозування та лікування метастазів РГЗ полягає в тому, щоб визначити, чи є ампліфікований ген с-MAF у зразку первинної пухлини. Крім того, винахід стосується способу діагностики або прогнозу метастазування ER РГЗ, а також способу визначення тенденції до розвитку кісткових метастазів по відношенню до метастазів в інших органах, який базується на визначенні рівня експресії гена с-MAF і використанні інгібітора с-MAF як терапевтичної мішені при лікуванні метастазів ER — раку грудної залози.

6. Молекулярний прогностичний профіль для прогнозування метастазів РГЗ та його використання (заявка 201314083755, США, МПК C12Q 1/68. Molecular prognostic signature for predicting breast cancer metastasis, and uses thereof / Lau K. (US), Wang A. (US) та ін.; заявник Celera Corp (US). — №US201314083755; заявл. 19.11.2013; опубл. 26.06.2014).

Цей винахід заснований на відкритті унікального 14-gene молекулярного прогностичного портрета, який можна використовувати для прогнозу метастазування РГЗ. Зокрема, даний винахід стосується способів та реагентів для виявлення і профілювання рівня експресії цих генів та способів використання інформації щодо рівня експресії в прогнозі ризику метастазування раку грудної залози.

7. Біомаркери для виявлення метастазів раку грудної залози у кістки (заявка 201113825760, США, МПК G01N 33/68, H01J 49/00. Biomarkers for determining breast cancer bone metastasis / Suva L. (US), Byrum S. (US), Washam C. (US); заявник Suva L. (US), Byrum S. (US), Washam C. (US), Trustees of the University of Arkansa board of (US). — №US201113825760; заявл. 22.09.2011; опубл. 03.10.2013).

Винахід являє собою біомаркер і профіль біомаркера, які відрізняються у хворих на РГЗ з метастазами у кістки і без метастазів у кістки. Зокрема, біомаркер і профіль біомаркерів включають наявність поліпептидів або їх виявлення на більш високих рівнях у кровоносній системі пацієнтів з кістковими метастазами при РГЗ у порівнянні з пацієнтами без метастазів у кістки.

8. Способи для прогнозування та попередження метастазування при тричі-негативному раку грудної залози (заявка WO2014EP51884, МПК G01N 33/574. Methods for predicting and preventing metastasis in triple negative breast cancers / Legembre P. (FR), Malleter M. (FR), Tauzin S. (FR) та ін.; заявник Inserm Inst Nat de la Santé et de la Rech Médicale (FR), Univ Rennes (FR). — №WO2014EP51884; заявл. 31.01.2014; опубл. 07.08.2014).

Спосіб прогнозування і попередження метастазування при тричі-негативному раку грудної залози включає такі етапи: а) визначення рівня розчинного CD95L у зразку крові пацієнтки; б) порівняння рівня розчинного CD95L з наперед заданим його еталонним значенням; в) формулювання висновку, що у пацієнтки існує підвищений ризик виникнення рецидиву та віддалених метастазів, коли рівень розчинного CD95L вище еталонного значення, або цей ризик знижений при рівні розчинного CD95L нижче еталонного значення. Винахід також належить до профілактики метастазів у хворій з тричі-негативним раком грудної залози, включаючи етапи: прогнозування ризику рецидиву та віддалених метастазів і введення хворій терапевтично ефективної дози антагоніста CD95 за наявності підвищеного ризику рецидиву та віддалених метастазів.

ДІАГНОСТИКА МЕТАСТАЗІВ РАКУ ЛЕГЕНІВ

9. Способ прогнозирования возникновения гематогенных метастазов при плоскоклеточном раке легкого (пат. 2489718 RU, МПК G01N 33/53 / Перельмутер В. М. (RU), Панкова О. В. (RU); заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН) (RU). — №2012126192/15; заявл. 22.06.2012; опубл. 10.08.2013).

Изобретение касается способов прогнозирования возникновения гематогенных метастазов при плоскоклеточном раке легкого. Сущность способа: проводят гистологическое исследование препаратов фрагментов ткани удаленного легкого с главным, долевым или сегментарным бронхом, находящимся на расстоянии 4–5 см от опухоли, и в респираторном эпителии бронхов, смежном с опухолью. Затем определяют различные варианты дисрегенераторных изменений: гиперплазию бокаловидных клеток (ГБК), базальноклеточную гиперплазию (БКГ), плоскоклеточную метаплазию (ПМ) и диспластических (Д) изменений. При наличии в пограничном с опухолью бронхиальном эпителии сочетания ПМ с неоплазией (ДII–III степени; (ПМ+Д+)) прогнозируют риск возникновения гематогенных метастазов.

10. Спосіб дослідження, що використовується для вивчення впливу інгібітора Furin на зростання і метастазування клітин аденокарциноми легенів (заявка 20131653721, Китай, МПК G01N 33/53, G01N 33/68.

Research method used for studying influences of Furin inhibitor on growth and metastasis of lung adenocarcinoma cells / Xu S. (CN), Ma Y. (CN), Liu X. (CN) та ін.; заявник Luohe medical college (CN). — №CN20131653721; заявл. 29.11.2013; опубл. 23.04.2014).

Винахід стосується способу дослідження, що використовується для вивчення впливу інгібітора Furin на зростання і метастазування клітин аденокарциноми легенів A549. Спосіб включає такі етапи: 1 — визначається проліферація клітин за допомогою методу МТТ; 2 — визначається клональність клітин A549; 3 — визначається апоптоз клітин за допомогою подвійного забарвлення Hochest33342/PI; 4 — виконується експеримент (загоєння ран) з міграції одного шару клітин; 5 — виконується оцінка інвазії Transwell; 6 — за допомогою Вестерн-блотингу визначається міграція клітин, пов'язана з рівнем експресії білка; 7 — виконується імуоферментний аналіз; 8 — проводиться статистичний аналіз. Згідно з методом дослідження вивчено вплив інгібітора Furin на зростання і метастазування аденокарциноми легенів A549, таким чином Furin інгібітор альфа-1-PDX краще може використовуватися для інгібування експресії Furin у клітинах A549 аденокарциноми легенів, а також забезпечується основа для ефективного лікування раку.

ДІАГНОСТИКА МЕТАСТАЗІВ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

11. Спосіб раннього виявлення післяопераційних метастазів медулярного раку щитоподібної залози (пат. 74904, Україна, МПК G01N 33/53 / Кваченюк А. М. (UA), Рейзін Д. В. (UA); заявник і патентовласник Рейзін Д. В. (UA), Кваченюк А. М. (UA). — №u201206298; заявл. 24.05.2012; опубл. 12.11.2012).

Спосіб раннього виявлення післяопераційних метастазів медулярного раку щитоподібної залози, що включає визначення кальцитоніну в біологічному середовищі, який відрізняється тим, що після оперативного втручання в термін 3, 6, 9, 12 місяців проводять визначення кальцитоніну в плазмі крові. Підвищення його рівня від 100 пмоль/л і більше свідчить про наявність метастазів.

12. Спосіб радіонуклідної діагностики метастазів медулярного раку щитоподібної залози в лімфатичні вузли ший і середостіння у хворих після хірургічного лікування (пат. 72840, Україна, МПК A61B 6/00 / Джужа Д. О. (UA), Сукач Г. Г. (UA); заявник і патентовласник Національний інститут раку (UA). — №u201203026; заявл. 15.03.2012; опубл. 27.08.2012).

Спосіб радіонуклідної діагностики метастазів медулярного раку щитоподібної залози в лімфатичні вузли ший і середостіння у хворих після хірургічного лікування, що включає застосування радіофармпрепарату ^{99m}Tc-карбомека (^{99m}Tc-(V)-ДМСА), який відрізняється тим, що непряму радіонуклідну ангиографію, динамічну скінтиграфію та сканування всього тіла проводять послідовно, відразу після внутрішньовенного введення радіофармпрепарату.

13. Спосіб радіонуклідної діагностики регіонарних та віддалених метастазів раку щитоподібної залози (пат. 70458, Україна, МПК А61В 6/02 / Афанасьєва Н. І. (UA), Ріако В. М. (UA); заявник і патенто-власник Державна установа «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України» (UA) — №u201114558; заявл. 08.12.2011; опубл. 11.06.2012).

Спосіб радіонуклідної діагностики регіонарних та віддалених метастазів раку щитоподібної залози після лікування ¹³¹I-натрію йодидом прооперованих хворих шляхом проведення сцинтиграфії всього тіла. Проводять повторну сцинтиграфію всього тіла з екрануванням зони найбільшої фіксації радіофармпрепарату над яремною вирізкою або зони носоглотки за умови виявлення «йодонегативних» метастатичних уражень або при фіксації РФП лише в тиреоїдних залишках або в носоглотці та при наявності на сканах фіксації радіофармпрепарату в зонах лімфовузлів шії, та/або в паренхімі легенів, та/або кістках діагностують їх метастатичне ураження.

14. Способ оценки качества дооперационной ультразвуковой диагностики местного и регионарного распространения рака щитовидной железы (заявка 2012157919, Российская Федерация, МПК А61В 8/08, А61В 5/00 / Серегин С. С. (RU), Бежин А. И. (RU), Хвостовой В. В. (RU) и др.; заявитель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). — №2012157919/14; заявл. 27.12.2012; опубл. 10.07.2014).

Способ оценки качества дооперационной ультразвуковой диагностики местного и регионарного распространения рака щитовидной железы, включающий определение и сравнение показателей чувствительности дооперационной ультразвуковой диагностики местного и регионарного распространения рака щитовидной железы в исследуемой и контрольной группах.

На первом этапе определяют наиболее значимые ультразвуковые критерии для оценки местного и регионарного распространения рака щитовидной железы: подозрение на метастатическое поражение лимфатических узлов шеи; подозрение на экстрагиреоидную инвазию; подозрение на мультицентричное поражение паренхимы щитовидной железы, по которым будет оцениваться качество диагностики. На втором этапе выделяют контрольную и исследуемую группы пациентов, в которых проводят сравнение качества дооперационной ультразвуковой диагностики местного и регионарного распространения рака щитовидной железы. На третьем этапе для исследуемой группы проводят расчет показателя чувствительности по каждому конкретному критерию, где показатель чувствительности рассчитывают по формуле. Для оценки качества дооперационной ультразвуковой диагностики местного и регионарного распространения рака щитовидной железы проводят сравнение средней арифметической

взвешенной в исследуемой группе и группе контроля, при этом чем выше показатель средней арифметической взвешенной, тем качественнее дооперационная ультразвуковая диагностика местного и регионарного распространения рака щитовидной железы.

ДІАГНОСТИКА ІНШИХ ЛОКАЛІЗАЦІЙ МЕТАСТАЗІВ

15. Спосіб ранньої діагностики кісткових метастазів у онкологічних хворих (пат. 87981, Україна, МПК G01N 33/48, G01N 33/49 / Бойчук С. І. (UA), Дедков А. Г. (UA), Стаховський Е. О. (UA) та ін.; заявник і патенто-власник Національний інститут раку (UA). — №u201311380; заявл. 26.09.2013; опубл. 25.02.2014).

Спосіб ранньої діагностики кісткових метастазів у онкологічних хворих, що включає визначення рівня метаболітів кісткової тканини в сироватці крові. У хворих на нирковоклітинний рак визначають рівень тартратрезистентної кислоти фосфатази — 5b і при підвищенні дискримінаційного рівня констатують наявність кісткових метастазів або ризик їх виникнення.

16. Спосіб діагностики місцевопоширеного уротеліального раку (пат. 71323, Україна, МПК G01N 33/58, А61Р 35/04, А61Р 13/10 / Сакало В. С. (UA), Яковлев П. Г. (UA), Ключин Д. А. (UA); заявник і патенто-власник Державна установа «Інститут урології НАМН України» (UA). — №u201115427; заявл. 27.12.2011; опубл. 10.07.2012).

Спосіб діагностики місцевопоширеного уротеліального раку, що включає визначення рівня сироваткового маркера СА-125 у хворих на уротеліальний рак сечового міхура перед хірургічним лікуванням з післяопераційною оцінкою патогістологічних даних. Додатково методом логістичної регресії визначають пороговий рівень сироваткового маркера СА-125, що дорівнює 9,127 МО/мл, вище якого у пацієнта визначають вірогідне виявлення мікрометастазів уротеліального раку в регіонарні лімфатичні вузли, при цьому показники якості діагностичного тесту складають: чутливість — 77,3 %, специфічність — 94,3 %, точність методу — 91,7 %, з високою прогностичною силою, за оцінками ROC аналізу, при якій площа під кривою АUC дорівнює 0,884.

17. Способ диагностики рецидивов и метастазов злокачественных новообразований после радикального лечения (пат. 2502469, Российская Федерация, МПК А61В 5/1455 / Котельников Г. П. (RU), Терсков А. Ю. (RU), Воздвиженский М. О. (RU) и др.; заявитель и патенто-обладатель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России) (RU). — №2012102369/14; заявл. 24.01.2012; опубл. 27.07.2013).

Способ диагностики рецидивов и метастазов злокачественных новообразований после радикального лечения осуществляют путем катетеризации

венозной системы пациента: по венам к соответствующим органам до уровня сегментарных вен продвигают волоконно-оптический датчик спектрометра и в режиме реального времени определяют коэффициент поглощения пробы β . Значение β выше или равное 900 см^{-1} указывает на наличие в органе или его сегменте злокачественного новообразования или метастазов. Способ позволяет определить метастазирование на ранних стадиях, обозначить точную локализацию метастаза.

18. Способ прогнозирования течения заболевания у больных саркомой мягких тканей (пат. 2498315, Российская Федерация, МПК G01N 33/68 / Кит О. И. (RU), Горошинская И. А. (RU), Машурова С. А. (RU) и др.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России» (RU). — №2011117866/15; заявл. 04.05.2011; опубл. 10.11.2013).

Предложен способ прогнозирования течения заболевания у больных саркомой мягких тканей, включающий биохимическое исследование. Каждые три месяца больным саркомой мягких тканей проводят контрольные осмотры и определяют в сыворотке крови содержание С-реактивного белка (С-РБ). При содержании С-РБ от 1,94 до 3,25 мг/л, в среднем 2,56 мг/л, прогнозируют стабилизацию процесса, при содержании С-РБ от 5,18 до 45,45 мг/л, в среднем 14,24 мг/л, прогнозируют появление отдаленных метастазов через 3–6 месяцев, при содержании С-РБ от 6,17 до 95,00 мг/л, в среднем 29,66 мг/л, прогнозируют наличие отдаленных метастазов, генерализацию процесса. Изобретение обеспечивает эффективное прогнозирование течения заболевания у больных саркомой мягких тканей за счет выявления биохимических различий в динамике С-РБ.

19. Способ прогнозирования гематогенного метастазирования при диффузном типе рака желудка (пат. 2493568, Российская Федерация, МПК G01N 33/53 / Завьялова М. В. (RU), Перельмутер В. М. (RU), Степанов И. В. (RU) и др.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН) (RU), Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН) (RU). — №2012129593/15; заявл. 12.07.2012; опубл. 20.09.2013).

Предложен способ прогнозирования гематогенного метастазирования при диффузном типе рака желудка путем иммуногистохимического исследования препаратов первичной опухоли. Для проведения исследования используют антитела Cyslophilin A Antibody (CypA) клон NBP 1–54388 при рабочем разведении 1:1200. При наличии позитивной цитоплазматической экспрессии CypA в клетках первичной опухоли

прогнозируют низкий риск развития гематогенных метастазов. Изобретение позволяет прогнозировать низкий риск гематогенного метастазирования при диффузном типе рака желудка и избегать избыточной агрессивной адъювантной терапии.

20. Способ прогнозирования гематогенного метастазирования при кишечном типе рака желудка (пат. 2470308, Российская Федерация, МПК G01N 33/53 / Завьялова М. В. (RU), Перельмутер В. М. (RU), Степанов И. В. (RU) и др.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН) (RU), Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН) (RU). — №2011134537/15; заявл. 17.08.2011; опубл. 20.12.2012).

Изобретение предназначено для прогнозирования гематогенного метастазирования при кишечном типе рака желудка. Проводят иммуногистохимическую оценку процента экспрессии протеина альдо-кеторедуктазы IB10 семейства (AKR1B10) в клетках рака желудка кишечного типа, формирующих железистоподобные структуры, располагающиеся в слизистом, подслизистом, мышечном и серозном слоях стенки желудка. Рассчитывают коэффициент регрессии с помощью метода множественной регрессии из пакета программ Statistica 6,0 for Windows. При значении коэффициента регрессии равном или более $\ll -0,25$ случай относят к группе высокого риска развития гематогенных метастазов, а при значении коэффициента регрессии менее $\ll -0,25$ случай относят к группе низкого риска развития гематогенных метастазов. Способ позволяет повысить точность прогнозирования риска гематогенного метастазирования при кишечном типе рака желудка.

21. Способ прогнозирования развития метастазов в печень рака прямой кишки (заявка 2013101274 Российская Федерация, МПК G01N 33/48 / Кит О. И. (RU), Франциянц Е. М. (RU), Комарова Е. Ф. (RU) и др.; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). — №2013101274/15; заявл. 10.01.2013; опубл. 20.07.2014).

Способ прогнозирования развития метастазов в печень рака прямой кишки, включающий операцию и биохимическое исследование ткани удаленной опухоли. После радикального оперативного вмешательства в объеме гемиколэктомии в ткани злокачественной опухоли у больных раком прямой кишки определяют уровень активной формы васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A) и рецептора (VEGF-R), вычисляют их соотношение и при значениях, превышающих показатель в интактной ткани слизистой прямой кишки в 18 и более раз, прогнозируют

метастатическое поражение печени в ближайшие 3 месяца.

22. Способ лапароскопической катетеризации пупочной вены при метастазах в печень рака толстой кишки (пат. 2527907, Российская Федерация, МПК А61В 17/00 / Кит О. И. (RU), Геворкян Ю. А. (RU), Солдаткина Н. В. (RU), Колесников В. Е. (RU); заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). — №2012147179/14; заявл. 06.11.2012; опубл. 20.05.2014).

Способ лапароскопической катетеризации пупочной вены при метастазах в печень рака толстой кишки, включающий лапароскопическую операцию с установкой трех троакаров: по передней аксиллярной линии в мезогастррии справа; в месте пересечения *linea costarum* и наружного края правой прямой мышцы живота; в месте пересечения *linea spinarum* и линии наружного края правой прямой мышцы живота. Визуализируют круглую связку печени. Берут лапароскопически пупочную вену на нить-держалку. Делают прокол передней брюшной стенки в проекции места выведения вены на кожу. Выводят из брюшной полости нить-держалку с пупочной веной. Производят катетеризацию вены по стандартной методике. Способ позволяет атравматично произвести катетеризацию выведенной под визуальным контролем пупочной вены.

23. Способ диагностики рака (заявка 2012141963, Российская Федерация, МПК А61В 5/01, А61В 5/05 / Борисов В. А. (RU), Загускин С. Л. (RU); заявитель Борисов В. А. (RU), Загускин С. Л. (RU). — №2012141963/14; заявл. 03.10.2012; опубл. 10.04.2014).

Способ диагностики рака осуществляется путем наблюдения и фоторегистрации интенсивности свечения биологически активных точек на теле человека. Для увеличения чувствительности и ранней диагностики участков возникновения опухолей и метастазов сканируют фотоснимки и оценивают количественно превышение нормального уровня интенсивности и неоднородности свечения по сравнению с симметричными участками тела и окружающей тканью. Одновременно методом дифференциальной термометрии оценивают температурную асимметрию участков тела в областях повышенного свечения и температурных градиентов указанных областей, причем при превышении светимости биологически активной точки по сравнению с соседними не менее чем на 20%, температурного градиента не менее чем на 0,2 °С и температурной асимметрии участка не менее чем на 0,3 °С делают вывод о наличии или вероятности образования злокачественной опухоли (метастаза) в данном участке тела пациента.

24. Способ диагностики первичных локализаций злокачественных опухолей по магнитному резонансу метастатических опухолей (заявка 2012133628, Российская Федерация, МПК G01N 33/574 / Иозефи Д. Я. (RU); заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). — №2012133628/14; заявл. 06.08.2012; опубл. 20.02.2014).

Способ диагностики первичных локализаций злокачественных опухолей по магнитному резонансу метастатических опухолей включает сбор анамнеза, клинический осмотр больного, рентгенологические методы исследования, в том числе рентгеновскую томографию, ультразвуковые виды исследования. По данным клинического, рентгенологического или ультрасонографического обследования больного при подозрении на патологию, похожую на опухолевую, пациента направляют на МРТ-исследование, и по данным обзорной последовательности выбирается участок, подозрительный в отношении опухолевой патологии (например, лимфоузел или участок неоднородного сигнала в кости). Далее по полученным визуальным данным закладывают специальную последовательность с известными заранее параметрами (время эхо и время восстановления) в STIR последовательности для наиболее часто встречающихся гистологических типов опухолей. Для получения серии магнитно-резонансных изображений, в которых на фоне подавленного сигнала от нормальных окружающих тканей (темный фон) определяют гиперинтенсивную (светлый участок в градации серой шкалы) ткань известного нам гистотипа. На основании полученных параметров гистотип-специфической последовательности обзорно воспроизводят при исследовании других отделов тела и определяют аналогичные (светлые) по протонной плотности тканей в любом органе и отделе скелета, в каждой группе лимфоузлов. Исследование проводят до выявления всех очагов, изоинтенсивных (идентичных по градации монохромной шкалы серого цвета) эталонному, что позволяет определить локализацию первичной опухоли по ее конкретным физическим параметрам магнитного резонанса аналогичным с выявленными метастазами.

25. Диагностические способы для определения прогноза немелкоклеточного рака легкого (заявка 2012121820, Российская Федерация, МПК А61В 5/055 / Семинаров Д. (US), Лу С. (US), Чжан К. (US) и др.; заявитель Эбботт Лэборетрикс (US). — №2012121820/15; заявл. 25.10.2010; опубл. 10.12.2013).

Способ прогнозирования исхода заболевания у пациента, проходящего лечение от рака легкого, включает этапы: предоставления тестируемого образца от пациента; определения числа копий маркера исхода злокачественной опухоли в тестируемом образце; сравнения числа копий маркера исхода злокачественной опухоли в тестируемом образце с исходным числом копий, равным двум. Тем самым определяют

присутствие или отсутствие изменения числа копий маркера в тестируемом образце, и с учетом присутствия или отсутствия изменения числа копий маркера исхода злокачественной опухоли в тестируемом образце, идентифицируют пациента как имеющего увеличенный риск плохого исхода заболевания по сравнению с исходным показателем исхода заболевания у пациентов, не имеющих изменения числа копий маркера исхода злокачественной опухоли, где присутствие изменения числа копий маркера исхода злокачественной опухоли прогнозирует плохой исход заболевания.

26. Избирательное выявление костных метастазов при светлоклеточной почечно-клеточной карциноме (заявка 2012114772, Российская Федерация, МПК А61К 51/10 / Бартц Р. (DE), Уззо Р. (US), Чен Д. (DE); заявитель Вилекс А. Г. (DE). — №2012114772/15; заявл. 15.09.2010; опубл. 27.10.2013).

Способ выявления костных метастазов при почечно-клеточной карциноме включает введение пациенту эффективного количества ^{124}I -меченного антитела против карбоангидразы-IX или его антигенсвязывающего фрагмента и определение радиации у данного субъекта.

27. Способ диагностики рецидивов и метастазов злокачественных новообразований после радикального лечения (заявка 2012102369, Российская Федерация, МПК А61В 5/1455 / Терсков А. Ю. (RU), Воздвиженский М. О. (RU), Николаенко А. Н. (RU), Иванов В. В. (RU); заявитель Государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Российской Федерации (RU). — №2012102369/14; заявл. 24.01.2012; опубл. 27.07.2013).

Способ диагностики рецидивов и метастазов злокачественных новообразований после радикального лечения путем взятия венозной крови, получения плазмы, снятия инфракрасных спектров плазмы в диапазоне $1600\text{--}1700\text{ см}^{-1}$, проведения расчетов коэффициентов объемного поглощения и сравнения результатов с эталонными данными. При значениях выше 700 см^{-1} предполагают у пациента прогрессию в виде метастазирования. Отличается тем, что дополнительно проводят катетеризацию венозной системы пациента, продвигают волоконно-оптический датчик по венам к соответствующим органам до уровня сегментарных вен, при этом критическая величина коэффициента объемного поглощения равняется 900 см^{-1} , на основании чего определяют сформированный микроочаг в соответствии с критической величиной.

28. Маркер отдаленных метастазов рака поджелудочной железы человека и способ диагностики на основе данного маркера (заявка 2009141297, Российская Федерация, МПК С12Н 15/10 / Федоров А. В. (RU), Егоров В. И. (RU), Мелехина О. В. (RU) и др.;

заявитель ФГУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневского Росмедтехнологий» (RU). — №2009141297/10; заявл. 10.11.2009; опубл. 20.05.2011).

Проводят катетеризацию венозной системы пациента. По венам к соответствующим органам до уровня сегментарных вен продвигают волоконно-оптический датчик спектрометра и в режиме реального времени определяют коэффициент поглощения пробы. Значение коэффициента выше или равное 900 см^{-1} указывает на наличие в органе или его сегменте злокачественного новообразования или метастазов. Способ позволяет определить метастазирование на ранних стадиях, обозначить точную локализацию метастаза.

29. Спосіб виявлення метастазів раку шлунково-кишкового тракту (заявка 20120106479, Гонконг, МПК С12Q, G01N. Method for detecting metastasis of GI cancer / Haince J., Beaudry G., Garon G. та ін.; заявник Diagnocure Inc (CA). — №HK20120106479; заявл. 03.07.2012; опубл. 17.04.2014).

Запропоновано новий спосіб діагностики, моніторингу, прогнозування та визначення статусу лімфатичних вузлів (ЛВ) при колоректальному раку (КРР), який є більш чутливим і точним, ніж звичайні технології виявлення, зокрема гістопатологія. Ген гуанілатциклази С (Guanylyl Cyclase C — (GCC)) специфічно експресується в апікальних епітеліальних клітинах шлунково-кишкового тракту з дванадцятипалої кишки в пряму кишку, і виявлення GCC мРНК в ЛВ свідчить про наявність метастазів. Кількісна оцінка GCC мРНК для ідентифікації присутності клітин колоректального раку в ЛВ потенційно може сприяти визначенню стадії КРР. При використанні в поєднанні з глюкуронідазою В (glucuronidase B — GUSB) точне кількісне визначення GCC може бути досягнуто з менш ніж 2-кратною розбіжністю між інтактними і деградованими зразками РНК. Винахід також стосується нової конструкції аналізу GCC/GUSB, який дозволяє проводити відносну кількісну оцінку, що має підвищену прогностичну значущість для ризику рецидиву і безрецидивної виживаності хворих на рак товстої кишки у I або II стадії.

30. Спосіб діагностики, прогнозування та лікування метастазів раку передміхурової залози (заявка 201314050262, США, МПК С12Q 1/68. Method for the diagnosis, prognosis and treatment of prostate cancer metastasis / Gomis R. (ES), Joël J. (ES) та ін.; заявник Inbiomotion S L (ES). — №US201314050262; заявл. 09.10.2013; опубл. 17.04.2014).

Спосіб діагностики або прогнозування метастазування раку передміхурової залози включає визначення, чи ампліфікований ген с-МАФ у пробі первинної пухлини. Крім того, винахід також стосується визначення тенденції до розвитку кісткових метастазів по відношенню до метастазів в інші органи згідно з рівнем експресії с-МАФ, а також включає використання інгібітора с-MAF як терапевтичної мішені для лікування раку передміхурової залози.

31. Імуногістохімічний діагностичний набір для визначення статусу злоякісності і метастазування колоректального раку (заявка 20131478851, Китай, МПК G01N 33/574, G01N 33/577. Immunohistochemical diagnosis kit for colorectal cancer malignancy and metastasis of colorectal cancer / Shen S., Ma J., Zhang X. та ін.; заявник Univ Central South (CN). — №CN20131478851; заявл. 14.10.2013; опубл. 01.01.2014).

Розроблено імуногістохімічний діагностичний набір інструментів для діагностики колоректального раку і метастазів колоректального раку, який включає ендогенний інгібітор пероксидази, неспецифічний інгібітор, що зв'язує ділянку, первинне антитіло, вторинне антитіло, фермент і кольоровий агент,

що проявляє. Імуногістохімічний комплект діагностичних інструментів характеризується тим, що первинне антитіло являє собою людське моноклональне антитіло S100A8 або мишаче моноклональне антитіло S100A8, а вторинне антитіло — це мічені біотином козячі антимишачі IgG або кролячі антимишачі IgG. Виявлення експресії S100A8 антигенів на поверхні патологічних тканин товстої кишки дозволяє швидко і точно визначити статус злоякісності та метастазування колоректальної пухлини, що становить цінність для клінічної діагностики раку товстої кишки.

Стаття надійшла до редакції 02.10.2014.

Н. О. АРТАМОНОВА, Ю. В. ПАВЛИЧЕНКО, Е. И. КОНДРАШОВА, О. С. КРИВУЛЯ

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ МЕТАСТАЗОВ И РЕЦИДИВОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ (ДАЙДЖЕСТ)

С целью обеспечения доступности использования инновационного поля современных биомедицинских технологий систематизирована современная патентная информация об изобретениях и полезных моделях по методам диагностики метастазов.

Ключевые слова: метастазы, маркеры, рак грудной железы, рак легкого, лучевая диагностика, прогноз.

N. ARTAMONOVA, Y. PAULICHENKO, O. KONDRASHOVA, O. KRYVULYA

SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy for Medical Sciences», Kharkov

INNOVATIVE TECHNOLOGIES FOR DIAGNOSIS OF METASTASIS AND RECURRENCES OF MALIGNANT TUMORS (DIGEST)

In order to ensure the availability of the use of the innovative field of modern biomedical technologies systematized modern patent information about inventions and utility models on the methods of diagnosis of metastases.

Keywords: metastasis markers, breast cancer, lung cancer, radiation diagnosis, prognosis.