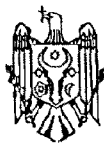




MD 492 Z 2012.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **492** ⁽¹³⁾ **Z**
(51) Int.Cl: *A61B 10/00* (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
G01N 33/577 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

(21) Nr. depozit: s 2011 0142 (22) Data depozit: 2011.08.17	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2012.03.31, BOPI nr. 3/2012
(71) Solicitanți: MEDNICOV Lorena, MD; DONSCAIA Ana, MD; GHIDIRIM Nicolae, MD; SAMOTIIA Evghenia, MD (72) Inventatori: MEDNICOV Lorena, MD; DONSCAIA Ana, MD; GHIDIRIM Nicolae, MD; SAMOTIIA Evghenia, MD (73) Titulari: MEDNICOV Lorena, MD; DONSCAIA Ana, MD; GHIDIRIM Nicolae, MD; SAMOTIIA Evghenia, MD	

(54) **Metodă de determinare a răspândirii cancerului gastric de tip intestinal**

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la
oncologie și poate fi utilizată pentru deter-
minarea răspândirii cancerului gastric de tip
intestinal.

Conform invenției metoda constă în aceea
că după stabilirea tipului de cancer gastric se
efectuează analizele serologice și se determină
markerii CA 19-9, CA 125, antigenul car-
cinomului embrionar, gonadotropina corionică
umană, numărul de T-limfocite citotoxice CD3

2
și T-helperi CD4, în cazul, în care markerul
5 CA 19-9 constituie 50,0...200,0 UI/ml, CA
125 – 35,0...500,0 UI/ml, antigenul carcino-
mului embrionar – 7,0...15,0 ng/ml, gona-
dotropina corionică umană – 18...287 ng/ml,
10 T-limfocite citotoxice CD3 – 28...54%, iar T-
helperi CD4 – 10...20%, se stabilește răspân-
direa cancerului gastric de tip intestinal.

15
Revendicări: 1

MD 492 Z 2012.10.31

(54) Method for determining the spread of intestinal type gastric cancer

(57) Abstract:

1
The invention relates to medicine,
particularly oncology and may be used to
determine the spread of intestinal type gastric
cancer.

According to the invention the method
consists in that after determining the type of
gastric cancer is performed the serologic
testing and are determined the markers CA 19-
9, CA 125, the carcinoembryonal antigen, the
human chorionic gonadotropin, the cytotoxic

2
T-lymphocytes CD3 and T-helpers CD4,
where the marker CA 19-9 is 50.0...200.0
IU/ml, CA 125 – 35.0...500.0 IU/ml, the
carcinoembryonic antigen – 7.0...15.0 ng/ml,
the human chorionic gonadotropin – 18...287
ng/ml, the cytotoxic T-lymphocytes CD3 –
28...54%, and the T-helpers CD4 – 10...20%,
is determined the spread of intestinal type
gastric cancer.

Claims: 1

(54) Метод определения распространения кишечного типа рака желудка

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к медицине, в
частности к онкологии и может быть
использовано для определения распро-
странения кишечного типа рака желудка.

Согласно изобретению метод состоит в
том, что после определения типа рака
желудка выполняют серологические ана-
лизы и определяют маркеры СА 19-9, СА
125, карциноэмбриональный антиген, хо-
рионический гонадотропин человека, цито-
токсические Т-лимфоциты CD3 и Т-хел-

2
перы CD4, в случае, когда маркер СА 19-9
составляет 50,0...200,0 МЕ/мл, СА 125 –
35,0...500,0 МЕ/мл, карциноэмбриональный
антиген – 7,0...15,0 нг/мл, хорионический
гонадотропин человека – 18...287 нг/мл,
цитотоксические Т-лимфоциты CD3 –
28...54%, а Т-хелпер CD4 – 10...20%,
определяют распространение кишечного
типа рака желудка.

П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la oncologie și poate fi utilizată pentru determinarea răspândirii cancerului gastric de tip intestinal.

5 Este cunoscută metoda de determinare a cancerului gastric de tip intestinal răspândit, care constă în efectuarea laparoscopiei diagnostice care reprezintă o tehnică chirurgicală miniinvasivă, prin care sunt vizualizate organele abdominale; printr-o incizie chirurgicală, la nivelul peretelui abdominal se introduce în abdomen laparoscopia, pentru a verifica astfel conținutul abdominal și a determina semnele de răspândire a procesului canceromatos, iar prin o altă incizie se introduce un tub prin care se realizează fie biopsia ghidată, fie intervenția chirurgicală, după care se efectuează fibroesofagogastroduodenoscopia, se preia țesut pentru efectuarea biopsiei și se determină diagnosticul clinic [1].

15 Dezavantajul acestei metode constă în aceea că este una invazivă și nu tot timpul se poate preciza răspândirea procesului canceros gastric, în caz de metastaze în parenchimul hepatic.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unei metode neinvazive eficiente de determinare a răspândirii procesului canceromatos gastric cu scopul de a determina tactica de tratament ulterioară, a stabili volumul intervenției chirurgicale cu pregătirea necesară a pacientului.

20 Conform invenției, metoda de determinare a răspândirii cancerului gastric de tip intestinal constă în aceea că după stabilirea tipului de cancer gastric se efectuează analizele serologice și se determină markerii CA 19-9, CA 125, antigenul carcinomului embrionar, gonadotropina corionică umană, numărul de T-limfocite citotoxice CD3 și T-helperi CD4, în cazul, în care markerul CA 19-9 constituie 25 50,0...200,0 UI/ml, CA 125 – 35,0...500,0 UI/ml, antigenul carcinomului embrionar – 7,0...15,0 ng/ml, gonadotropina corionică umană – 18...287 ng/ml, T-limfocite citotoxice CD3 – 28...54%, iar T-helperi CD4 – 10...20%, se stabilește răspândirea cancerului gastric de tip intestinal.

30 Rezultatul invenției constă în determinarea rapidă și eficientă printr-o metodă neinvazivă pentru pacient a răspândirii procesului canceromatos gastric de tip intestinal cu determinarea tacticii de tratament ulterior.

Cancerul gastric reprezintă o afecțiune malignă, în care celulele neoplazice apar la nivelul mucoasei gastrice și apoi se extind dincolo de peretele gastric. Cauza principală a depistării tardive este legată de prezența diferitor tipuri de cancer gastric, cu particularități clinic-patogenetice ale evoluției bolii. Sunt descrise 2 forme histologice de cancer gastric (Lauren-1965), tipul intestinal și tipul difuz de cancer gastric.

S-a propus determinarea următorilor indici paraclini, ce pot fi folosiți în metoda revendicată pentru determinarea răspândirii cancerului gastric:

- 40 - determinarea serologică a markerilor tumorali: CA 19-9, CA 125, ACE (antigenul carcinomului embrionar),
 - GCEU (gonadotropina corionică umană) - un indicator al proliferării (în cazul tumorilor maligne),
 - analiza la imunofenotipare pentru determinarea numărului de T-limfocite citotoxice CD3 și T-helperi CD4.

45 Markerii tumorali ACE, CA19-9 nu sunt markeri specifici pentru cancerul gastric, însă combinarea lor, s-a dovedit a fi utilă în controlul pacienților cu o posibilă recidivă a cancerului gastric sau cu un proces canceromatos răspândit. La stabilirea diagnosticului clinic, markerul CA 19-9 este informativ în toate formele cancerului tractului gastro-intestinal. Nivelul crescut al ACE în sânge la pacienții oncologici cu diferite localizări tumorale poate fi apreciat cu 2...5 luni până la manifestarea clinică a recidivei. Utilizarea acestui marker este destul de eficientă pentru stabilirea și monitorizarea pacienților oncologici.

55 Markerul tumoral CA-125 este cunoscut ca un marker ce poate indica răspândirea procesului unui cancer gastric cu metastaze regionale și la distanță (metastaze Krukenberg). Importanța lui diagnostică crește în cazul aprecierii împreună cu markerii CEA și CA19-9.

În studiul efectuat au fost incluși 82 de pacienți cu cancer gastric tip intestinal, cu diferite stadii ale bolii:

stadiul I - 5 pacienți,
 stadiul II - 15 pacienți,
 stadiul III - 25 pacienți,
 stadiul IV - 38 pacienți.

- 5 Toți acești pacienți au fost investigați paraclinic prin imunofenotiparea limfocitelor în sangele periferic cu folosirea anticorpilor monoclonali. A fost analizat nivelul diferențierii limfocitelor în funcție de stadiul bolii și tipului histologic al cancerului gastric. S-a depistat o scădere semnificativă a numărului de T-limfocite citotoxice (CD3) și CD4 (T-hepleri) la majoritatea pacienților, amplificându-se odată cu
 10 răspândirea procesului canceromatos. S-a determinat că la un proces răspândit T-limfocitele citotoxice CD3 variază între 28...54%, iar T-helperii CD4 între 10...20%.

- Metoda se efectuează în modul următor: pacientul este internat în baza tabloului clinic și a unor indici paraclinici nespecfici, se efectuează fibrogastroduodenoscopia cu biopsia din mucoasa stomacului, în baza căreia se stabilește diagnosticul de cancer
 15 gastric de tip intestinal, apoi se stabilește dacă este răspândit procesul canceromatos, adică se determină prezența metastazelor regionale și la distanță pentru stabilirea tacticii de tratament ulterior și tipului de intervenție chirurgicală cu volumul necesar. Pentru aceasta se efectuează analizele serologice și se determină markerii CA 19-9, CA 125, antigenul carcinomului embrionar, gonadotropina corionică umană, numărul
 20 de T-limfocite citotoxice CD3 și T-helperi CD4, în cazul, în care markerul CA 19-9 constituie 50,0...200,0 UI/ml, CA 125 – 35,0...500,0 UI/ml, antigenul carcinomului embrionar – 7,0...15,0 ng/ml, gonadotropina corionică umană – 18...287 ng/ml, T-limfocite citotoxice CD3 – 28...54%, iar T-helperi CD4 – 10...20%, se stabilește răspândirea cancerului gastric de tip intestinal.

- 25 *Exemple concrete de realizare*

Exemplul 1

- Pacienta T., 60 ani, internată în secția de gastrologie cu acuze: slăbiciune generală, dureri în regiunea epigastrică, vome cu mase alimentare la câteva ore după masă, scădere ponderală aproximativ cu 10 kg, constipații. Din anamneză: boală ulceroasă.
 30 Ulcer gastric cronic.

- S-a efectuat IFGDS cu biopsie, unde s-a depistat o tumoare circulară în regiunea antrală a stomacului, cu stenoză decompensată a regiunii pilorice. În baza rezultatelor biopsiei s-a stabilit cancer gastric de tip intestinal. La ultrasonografia cavității abdominale metastaze la distanță în cavitatea abdominală și bazinul mic nu s-au
 35 depistat. La analiza sangelui s-a depistat sindrom anemic, leucocitoză (leucocite – 10, neseg, – 2, segmentate – 57, limfocite – 34, VSH – 50 mm/oră).

Analiza biochimică a sângelui: hipoproteinemie și hipoalbuminemie.

- Analiza privind imunofenotiparea limfocitelor din sânge periferic atestă scăderea nivelului T-limfocitelor (CD3) – 64%, CD4 – 32,1%, ACE (antigenul carcinomului
 40 embrionar) – 4,5 ng/ml, CA 19-9 – 15,8 UI/ml, CA125 – 9,2 UI/ml și gonadotropina corionică umană – 10 ng/ml.

- După investigațiile clinice și paraclinice și o pregătire preoperatorie în plin volum, în conformitate cu indicațiile vitale (luând în considerare cancerul gastric stenoizat antral), pacienta a fost supusă intervenției chirurgicale de rezecție gastrică subtotală Billirot-II. Perioada postoperatorie a decurs relativ fără complicații. Plaga regenerată
 45 *per prima*. Externată la domiciliu sub supravegherea medicului oncolog.

La analiza histologică postoperatorie s-a depistat adenocarcinom cu infiltrarea stratului subseros. Metastaze în ganglionii limfatici nu se depistează, omentul este intact, metastaze la distanță nu s-au depistat.

- 50 Diagnosticul final – Cancer gastric T2N0M0 st. II (cancer gastric tip intestinal).

Exemplul 2

- Pacientul R., 63 ani, internat în secția gastrologie cu acuze la slăbiciuni generale pronunțate, dureri în regiunea epigastrică, scăderea poftei de mâncare, scădere ponderală mai mult de 10 kg, greață, periodic vome.

- 55 Obiectiv: abdomenul suplu, sensibil în regiunea epigastrică, unde se palpează o formațiune tumorală dură, imobilă, doloasă.

La FGDS cu biopsie s-a depistat un cancer gastric cu afecțiunea corpului gastric treimea medie, pe peretele posterior gastric s-a depistat histologic un adenocarcinom.

La USG cavității abdominale metastaze la distanță nu s-au vizualizat.

Din analiza generală a sângelui se evidențiază un sindrom anemic, VSH – 45 mm/oră.

Din analiza biochimică a sângelui se evidențiază o hipoproteinemie neesențială, urea – 8,0 UI/L.

Imunofenotiparea limfocitelor din sânge periferic atestă scăderea nivelului T-limfocitelor (CD3 – 35%, CD4 – 15%, ACE – 13 ng/ml, CA 19-9 – 100 UI/ml, CA125 – 300 UI/ml și gonadotropina corionică umană – 100 ng/ml).

După investigările clinice și paraclinice și o pregătire preoperatorie a fost efectuată operația de laparotomie explorativă, unde s-a depistat un proces canceros avansat, inoperabil din cauza concreșterii tumorii retroperitoneal, metastaze în ganglionii limfatici regionali. Cancer gastric T4N3M1 st. IV. Histologic s-a depistat un adenocarcinom slab diferențiat.

20

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. WHITING J.K., SIGURDSSON A., ROWLANDS D., et al The Long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. Gut. 2002, 50, p. 78-381

(57) Revendicări:

Metodă de determinare a răspândirii cancerului gastric de tip intestinal, care constă în aceea că după stabilirea tipului de cancer gastric se efectuează analizele serologice și se determină markerii CA 19-9, CA 125, antigenul carcinomului embrionar, gonadotropina corionică umană, numărul de T-limfocite citotoxice CD3 și T-helperi CD4, în cazul, în care markerul CA 19-9 constituie 50,0...200,0 UI/ml, CA 125 – 35,0...500,0 UI/ml, antigenul carcinomului embrionar – 7,0...15,0 ng/ml, gonadotropina corionică umană – 18...287 ng/ml, T-limfocite citotoxice CD3 – 28...54%, iar T-helperi CD4 – 10...20%, se stabilește răspândirea cancerului gastric de tip intestinal.

Director adjunct Departament:

GROSU Petru

Examinator:

IUSTIN Viorel

Redactor:

LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: s 2011 0142 (22) Data depozit: 2011.08.17 (54) Titlul: Metodă de determinare a răspândirii cancerului gastric de tip intestinal (67)* Nr. și data transformării cererii (71) Solicitant: MEDNICOV Lorena, MD; DONSCAIA Ana, MD; GHIDIRIM Nicolae, MD; SAMOTIIA Evghenia, MD (51) (Int.Cl): Int.Cl: A61B 10/00 (2006.01) G01N 33/574 (2006.01) G01N 33/49 (2006.01) G01N 33/577 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01) (32) Data de prioritate recunoscută: Raport de documentare internațională: ☐ da		
II. Condiții de unitate a invenției: ☒ satisface ☐ nu satisface Note:		
III.Revendicări: claritatea, susținerea de descriere Note: ☒ satisface ☐ nu satisface		
IV. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare)		
MD (Documentare Invenții (inclusiv cereri nepublicate)) – „cancer gastric” „determinarea markerilor”, „T-limfocite”. Int.Cl: A61B 10/00 (2006.01), G01N 33/574 (2006.01), G01N 33/49 (2006.01), G01N 33/577 (2006.01), G01N 33/53 (2006.01)		
EA, CIS (Eapatis) – „рак желудка”, „определение маркеров”, „Т - лимфоциты” Int.Cl: A61B 10/00 (2006.01), G01N 33/574 (2006.01), G01N 33/49 (2006.01), G01N 33/577 (2006.01), G01N 33/53 (2006.01)		
SU (nonpublic) – „рак желудка”, „определение маркеров”, „Т - лимфоциты” Int.Cl: A61B 10/00 (2006.01), G01N 33/574 (2006.01), G01N 33/49 (2006.01), G01N 33/577 (2006.01), G01N 33/53 (2006.01)		
V. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
VI. Documente considerate a fi relevante		
Categorie*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	MD 3222 G2 2007.09.30	1
A	MD 3717 G2 2009.06.30	1
A,D,C	WHITING J.K., SIGURDSSON A., ROWLANDS D., et al The Long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. Gut. 2002, 50, p.78-381	1
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
A – document care definește stadiul anterior	T – document publicat după data depozitului sau	

general	a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării	2012.01.10
Examinator	IUSTIN Viorel