



MD 239 Y 2010.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **239** ⁽¹³⁾ **Y**

(51) Int. Cl.: *A61B 5/00* (2006.01)
A61B 10/00 (2006.01)

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

În termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție de scurtă durată, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: s 2010 0028 (22) Data depozit: 2010.02.15	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2010.07.31, BOPI nr. 7/2010
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: BOTNARIUC Natalia, MD; GODOROJA Nadejda, MD; JUCOVSCI Constantin, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Reprezentant: VOZIANU Maria	

(54) **Metodă de pronosticare a evoluției clinice a cancerului glandei mamare stadiul I**

(57) **Rezumat:**

1 Invenția se referă la medicină, în special la oncologie.

Metoda de pronosticare a evoluției clinice a cancerului glandei mamare stadiul I include relevarea următorilor indici: tipul de creștere a cancerului (TC), patologie a glandei tiroide (PGT), diametrul tumorii (DT), localizarea acesteia în glanda mamară (LGM), patologii bronhopulmonare (PBP), patologii ale organelor reproductive (POR), tipul tratamentului efectuat (TR), recidive în regiunea cicatricei postoperatorii (RC), patologie hepatică (PH), vârsta pacientei (VP), aplicarea chimioterapiei (CT), după care, în baza

2
5 valorilor acestor indici, se calculează funcția discriminantă (F) conform formulei:

$$F=2,395-2,867 \cdot TC-1,823 \cdot PGT-0,600 \cdot DT+0,490 \cdot LGM-1,221 \cdot PBP-0,781 \cdot POR+0,481 \cdot TR-1,922 \cdot RC-0,691 \cdot PH+0,028 \cdot VP-0,240 \cdot CT,$$

10 totodată, dacă $F>0$, se pronostichează o evoluție clinică favorabilă, iar dacă $F<0$, se pronostichează o evoluție clinică nefavorabilă a cancerului glandei mamare.

15 Revendicări: 1

MD 239 Y 2010.07.31

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la oncologie.

Pronosticul evoluției clinice a cancerului glandei mamare (CGM) are o mare însemnătate în elaborarea tacticii de tratament, deoarece în baza factorilor de pronostic se elaborează tactica optimă de tratament. În literatura de specialitate sunt date despre factorii de pronostic în CGM, care influențează evoluția clinică a acestei maladii. Însă conform hotărârii conferinței în problemele CGM din San-Gallen (2005, 2009) și elaborărilor Societății Europene de Oncologie Medicală (2008) factorii de bază care determină gradul de risc de progresare a CGM sunt parametrii care caracterizează particularitățile clinicobiologice ale tumorii: gradul de expresie a markerilor moleculari, receptori de estrogeni (ReEs), receptori progesteron (RePg), markerii moleculari HER2/neu, numărul de ganglioni limfatici regionali metastatici. Acești factori se stabilesc, de regulă, după intervenția chirurgicală. Conform acestora se fac ajustări în strategia de tratament ulterior [1].

Dezavantajul acestei elaborări constă în faptul că toți acești factori sunt determinați după manopere sau intervenții chirurgicale. În oncologie însă o mare însemnătate în pronostic are aplicarea tratamentului neoadjuvant – chimioterapia sau radioterapia ca prima etapă de tratament. Pentru a hotărî strategia de tratament e necesar de a stabili setul factorilor decisivi de risc de progresare până la tratament pentru a elabora schema optimă de tratament în funcție de prezența acestora. Cu atât mai mult că unul din factorii de risc de progresare conform ESMO, conferinței San-Gallen este numărul de ganglioni metastatici, însă stadiul I (st. I) include numai cancerul glandei mamare cu diametrul $\leq 2,0$ cm fără metastaze în ganglioni limfatici.

Problema pe care o rezolvă invenția este obiectivizarea metodei de pronosticare al evoluției clinice a bolnavelor de CGM st. I, determinarea factorilor decisivi de pronostic și determinarea ponderii acestora în riscul sumar de progresare conform valorilor matematice apreciate prin aplicarea analizei discriminante.

Esența invenției constă în relevarea următorilor indici: tipul de creștere a cancerului (TC), patologie a glandei tiroide (PGT), diametrul tumorii (DT), localizarea acesteia în glanda mamară (LGM), patologii bronhopulmonare (PBP), patologii ale organelor reproductive (POR), tipul tratamentului efectuat (TR), recidive în regiunea cicatricei postoperatorii (RC), patologie hepatică (PH), vârsta pacientei (VP), aplicarea chimioterapiei (CT), după care, în baza valorilor acestor indici, se calculează funcția discriminantă (F) conform formulei:

$$F = 2,395 - 2,867 \cdot TC - 1,823 \cdot PGT - 0,600 \cdot DT + 0,490 \cdot LGM - 1,221 \cdot PBP - 0,781 \cdot POR + 0,481 \cdot TR - 1,922 \cdot RC - 0,691 \cdot PH + 0,028 \cdot VP - 0,240 \cdot CT,$$

unde:

- TC – tipul de creștere a cancerului
- 1 - unicentric
- 2 - multicentric;
- PGT – patologie a glandei tiroide
- 0 - fără patologie
- 1 - cu patologie;
- DT – diametrul tumorii, cm
- 1 - $\leq 0,5$
- 2 - $0,6 \dots 1,0$
- 3 - $1,1 \dots 2,0$;
- LGM – localizarea tumorii în glanda mamară
- 1 - cadranul central
- 3 - cadranul superior intern
- 4 - cadranul superior lateral
- 5 - cadranele inferioare;
- PBP – patologie bronhopulmonară
- 0 - fără patologie
- 1 - cu patologie;
- POR – patologie a organelor reproductive
- 0 - fără patologie
- 1 - cu patologie;
- TR – tipul tratamentului efectuat
- 1 - chirurgical
- 2 - chirurgical combinat cu radioterapie
- 3 - chirurgical combinat cu hormonoterapie
- 4 - complex;
- RC – recidive în regiunea cicatricei postoperatorii
- 0 - fără recidive
- 1 - cu recidive;
- PH – patologie hepatică
- 0 - fără patologie
- 1 - cu patologie;

MD 239 Y 2010.07.31

4

VP – vârsta pacientei, ani;

CT – chimioterapie

0 - nu s-a efectuat

1 - s-a efectuat;

- 5 totodată, dacă $F > 0$, se pronosticează o evoluție clinică favorabilă, iar dacă $F < 0$, se pronosticează o evoluție clinică nefavorabilă a cancerului glandei mamare.

Rezultatul constă în creșterea preciziei pronosticării evoluției clinice la pacientele cu CGM st. I, datorită utilizării în metoda dată a parametrilor clinici și paraclinici, nu doar ai tumorii și a particularităților organismului.

- 10 Avantajul constă în sporirea preciziei și obiectivității pronosticării evoluției nefavorabile – progresării procesului tumoral și individualizarea tacticii de tratament la aceste paciente.

Materialul acestui studiu a inclus analiza datelor clinice, paraclinice, informativitatea diverselor metode de investigații și tratament la 428 bolnave de CGM st. I în vârsta de la 20 până la 80 ani. Selectarea factorilor decisivi de pronostic a fost efectuată în baza comparațiilor frecvenței diversilor factori în 2 grupuri de bolnave de CGM st. I – în grupul cu stabilizare și grupul fără progresare a procesului tumoral.

- 15 Selectarea factorilor decisivi de prognostic a fost începută de la aprecierea factorilor cu divergență a frecvenței în grupul de progresare și grupul fără progresare a procesului tumoral: particularitățile biologice ale bolnavelor, anamneza eredocolaterală, particularitățile locoregionale ale tumorii, informativitatea diagnostică a investigațiilor clinice, patologia concomitentă, prima etapă de tratament, programul tratamentului aplicat, tipul intervențiilor chirurgicale, forma și tipul morfofopatologic, diametrul tumorii, recidivul în cicatrice.

- 20 Problema, fiind formalizată matematic, se reduce la deducerea unei reguli, criteriu de discriminare, în baza analizei datelor a două selecții – pacientele cu progresare a procesului tumoral și pacientele fără progresare. Aplicarea analizei discriminante în analiza datelor evoluției clinice a bolnavelor de CGM st. I ne-a permis să deducem funcția discriminantă propusă și care este pusă în esența metodei de pronosticare (Афифи А, Эйзен С. Статистический анализ: Подход с использованием ЭВМ. Пер. с англ. М.: Мир, 1982., 488 c.).

- 25 Metoda propusă permite determinarea grupului de risc sporit pentru progresarea procesului tumoral, fapt ce impune selectarea metodelor complexe optime în tactica de tratament. Deoarece în factorii decisivi de pronostic în baza tuturor factorilor s-a constatat că tratamentul combinat și în deosebi tratamentul complex inclusiv prin includerea chimioterapiei (CT) a avut o influență decisivă în rezultatul tratamentului, aceasta a permis de a recomanda tratament complex în cazurile CGM st. I cu risc major de progresare. Selectarea factorilor decisivi de pronostic în CGM st. I ne-a permis de a elabora un algoritm de tratament.

- 30 În cadrul analizei retrospective la 428 bolnave de cancer al glandei mamare stadiul I au fost evaluați următorii indici care caracterizează starea organismului și particularitățile creșterii tumorii: tipul de creștere a tumorii (TC), patologiile glandei tiroide (PGT), diametrul tumorii (DT), localizarea în glanda mamară (LGM), patologii bronhopulmonare (PBP), patologii ale organelor reproductive (POR), volumul tratamentului aplicat (TR), apariția recidivelor în cicatrice (RC), patologia hepatică (PH), vârsta bolnavelor (VP), aplicarea chimioterapiei (CT).

- 40 Verificarea calității clasificării prin aprecierea valorii funcției discriminante s-a efectuat la un lot de 428 bolnave de cancer al glandei mamare stadiul I, tratate în Institutul Oncologic în perioada anilor 1996..2004. Rezultatul favorabil – fără progresarea procesului a fost considerat în cazul în care $F > 0$ și nefavorabil – progresarea procesului tumoral în cazul $F < 0$.

- 45 Precizia clasificării conform acestor 11 factori pentru grupul de progresare este de 70,83% și pentru grupul de stabilizare de 83,43%.

Utilizarea pronosticului conform acestor factori constă în selectarea pacienților cu risc sporit de evoluție nefavorabilă (progresarea procesului tumoral) în scopul aprecierii unui program optim de tratament, conform algoritmului elaborat.

Contraindicații pentru utilizarea acestei metode nu sunt.

- 50 Exemple concrete de realizare – control retrospectiv al preciziei pronosticului:

- Exemplul 1. Pacienta C., 51 ani. Fișa medicală de staționar nr. 8509/499; fișa ambulatorie nr. 1044. Se adresează la Policlinica IO cu acuze la formațiune în glanda mamară dreapta. Mamografic: în cadranul superior-intern al glandei mamare dreapta (LGM=3) 2 formațiuni hipocogene 0,8 și 1,0 cm. (TC=2; DT=2). Ultrasonografic în glanda tiroidă și organele reproductive patologii nu s-au depistat (PGT=0), (POR=0), schimbări difuze în ficat, a suferit de hepatită virală tip „B” (PH=1). R-grafia cutiei toracice – bronșită cronică (PBP=1). La biopsia aspiratorie a tumorii cu investigația citologică diagnosticul de carcinom nu se confirmă. Diagnosticul clinic: suspiciune de cancer al glandei mamare dreapta. Pe 04.06.1996 s-a efectuat intervenția chirurgicală în volum de rezecție sectorală a glandei mamare dreapta cu investigația morfofopatologică urgentă (nr. 31417): carcinom invaziv+mastectomie tip Madden, rezultatul morfofopatologic definitiv nr. 31573/96 carcinom ductal invaziv de tip schir, în ganglionii limfatici axilari și subclaviculari metastaze nu se depistează, pT1N0M0. Diagnosticul definitiv: cancer al glandei mamare dreapta T1N0M0 st. I. Postoperator pacientei nu i s-a administrat tratament adjuvant (TR=1) (CT=0). Pacienta se adresează la IO în noiembrie 1997 cu acuze la apariția unei formațiuni în regiunea cicatricei postoperatorii, se confirmă recidivă locală (RC=1), la investigația ultrasonografică se depistează formațiuni

MD 239 Y 2010.07.31

5

solide în ficat, ovarul stâng. Se indică cure de polichimioterapie, dar fără succes. A avut loc progresarea procesului tumoral cu dezvoltarea canceromatozei peritoneale, iar în decembrie 1997 pacienta a decedat.

Valoarea calculată a funcției discriminante $F=-4.994$, adică $F<0$, ceea ce permite pronosticul nefavorabil al evoluției clinice a bolii. Metoda aplicată a demonstrat coincidența pronosticului cu rezultatul real.

Exemplul 2. Pacienta A., 19 ani. Fișa medicală de staționar nr. 7952; fișa ambulatorie nr. 12412. Se adresează la Policlinica IO cu acuze la dureri premenstruale în ambele glande mamare. Ultrasonografic: în cadranul superior-intern al glandei mamare dreapta (LGM=3) formațiune 0,7 cm (TC=1; DT=2). Ultrasonografia glandei tiroide, organelor interne, organelor reproductive – patologii nu se depistează (PGT=0); (PH=0); (POR=0). R-grafia cutiei toracice – fără patologii (PBP=0). La biopsia aspiratorie a formațiunii cu investigația citologică diagnosticul de carcinom nu se confirmă. Diagnosticul clinic: suspiciune de cancer al glandei mamare dreapta. Pe 04.03.1996 s-a efectuat intervenția chirurgicală în volum de rezecție sectorală a glandei mamare dreapta cu investigație morfopatologică urgentă și definitivă. Rezultatul morfopatologic nr. 1479/96: carcinom ductal invaziv. Diagnosticul definitiv: cancer al glandei mamare dreapta T1N0M0 st. I. Postoperator pacientei se administrează radioterapie cu fracționare clasică, doză sumară 44Gy. + 4 cure de chimioterapie (TR=4); (CT=1). Pacienta anual se prezintă la controlul profilactic. Date referitoare la recidive locale și progresare nu sunt (RC=0).

Valoarea calculată a funcției discriminante $F=2,014$, $F>0$, fapt care permite la această pacientă pronosticul favorabil al evoluției clinice, ceea ce demonstrează coincidența pronosticului cu rezultatul clinic.

Exemplul 3. Pacienta M., 41 ani. Fișa medicală de staționar nr. 5720; fișa ambulatorie nr. 0315. Se adresează la Policlinica IO cu acuze la formațiune în glanda mamară stângă. Mamografia: în cadranul superior-lateral al glandei mamare stanga (LGM=4) formațiune 1,0 cm. (TC=1; DT=2). Ultrasonografic: în glanda tiroidă – adenom (PGT=1), în organele reproductive – anexită cronică bilaterală (POR=1); sistema hepatobiliară fără patologii (PH=0). R-grafia cutiei toracice – bronșită cronică (PBP=1). La biopsia aspiratorie cu investigația citologică din formațiune, diagnosticul de carcinom nu se confirmă. Diagnosticul clinic: suspiciune de cancer al glandei mamare stanga. Pe 10.05.1996 s-a efectuat intervenția chirurgicală în volum de rezecție sectorală a glandei mamare stanga cu investigație morfopatologică urgentă și definitivă, evidarea ganglionilor limfatici axilari. Rezultatul morfopatologic definitiv nr. 21862/96: carcinom ductal invaziv, în ganglionii limfatici axilari metastaze de carcinom nu se depistează, pT1N0M0. Diagnosticul definitiv: cancer al glandei mamare stanga T1N0M0 st. I. Postoperator pacientei i se administrează radioterapie cu fracționare clasică, doză sumară 44Gy (TR=2), (CT=0). Pacienta anual se prezintă la control profilactic. Date pentru recidive locale și progresare nu sunt (RC=0).

Valoarea calculată a funcției discriminante $F=-1,427$, $F<0$, ce corespunde pronosticului nefavorabil al evoluției clinice. În realitate însă, ulterior pacienta a fost supravegheată timp de 11 ani fiind atestată stabilizarea procesului. Fapt ce demonstrează necoincidența pronosticului cu rezultatul clinic.

Studiul s-a efectuat în baza datelor clinice, paraclinice, informativitatea diverselor metode de investigație și diverselor metode de tratament la 428 bolnave de CGM st. I tratate în IMSP al Institutului Oncologic anii 1996...2003.

(57) Revendicări:

Metodă de pronosticare a evoluției clinice a cancerului glandei mamare stadiul I, care include relevarea următorilor indici: tipul de creștere a cancerului (TC), patologie a glandei tiroide (PGT), diametrul tumorii (DT), localizarea acesteia în glanda mamară (LGM), patologii bronhopulmonare (PBP), patologii ale organelor reproductive (POR), tipul tratamentului efectuat (TR), recidive în regiunea cicatricei postoperatorii (RC), patologie hepatică (PH), vârsta pacientei (VP), aplicarea chimioterapiei (CT), după care, în baza valorilor acestor indici, se calculează funcția discriminantă (F) conform formulei:

$F=2,395-2,867 \cdot TC-1,823 \cdot PGT-0,600 \cdot DT+0,490 \cdot LGM-1,221 \cdot PBP-0,781 \cdot POR+0,481 \cdot TR-1,922 \cdot RC-0,691 \cdot PH+0,028 \cdot VP-0,240 \cdot CT$,

unde:

TC – tipul de creștere a cancerului

1 - unicentric

2 - multicentric;

PGT– patologie a glandei tiroide

0 - fără patologie

1 - cu patologie;

DT – diametrul tumorii, cm

1 - $\leq 0,5$

2 - 0,6...1,0

3 - 1,1...2,0;

LGM– localizarea tumorii în glanda mamară

1 - cadranul central

MD 239 Y 2010.07.31

6

- 3 - cadranul superior intern
4 - cadranul superior lateral
5 - cadranele inferioare;
5 PBP – patologii bronhopulmonare
0 - fără patologie
1 - cu patologie;
POR – patologii ale organelor reproductive
0 - fără patologie
1 - cu patologie;
10 TR – tipul tratamentului efectuat
1 - chirurgical
2 - chirurgical combinat cu radioterapie
3 - chirurgical combinat cu hormonoterapie
4 – complex;
15 RC – recidive în regiunea cicatricei postoperatorii
0 - fără recidive
1 - cu recidive;
PH – patologie hepatică
0 - fără patologie
20 1 - cu patologie;
VP – vârsta pacientei, ani;
CT – chimioterapie
0 - nu s-a efectuat
1 - s-a efectuat;
25 totodată, dacă $F > 0$, se pronosticează o evoluție clinică favorabilă, iar dacă $F < 0$, se pronosticează o evoluție clinică nefavorabilă a cancerului glandei mamare.
30

(56) Referințe bibliografice:

1. Goldhirsch A., Click J.H., Gelber R.D. și alți. Meeting highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. Annals of Oncology, nr.16, 2005, p. 1569-1583

Șef Secție:

GROSU Petru

Examinator:

TIMONIN Alexandr

Redactor:

UNGUREANU Mihail

RAPORT DE DOCUMENTARE

pentru cerere de brevet de invenție de scurtă durată conform art.52(2) a Legii nr. 50/2008

(21) Nr. depozit: s 2010 0028	
(22) Data depozit: 2010.02.15	
(51) IPC: Int. Cl.: A61B 5/00 (2006.01) A61B 10/00 (2006.01)	
Titlul: Metodă de pronosticare a evoluției clinice a cancerului glandei mamare stadiul I	
(71) Solicitantul: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
I. Condiția de unitate a invenției ☒ satisface ☐ nu satisface. Notă:	
II. Minimul de documente consultate: MD, EA (MD) Baza de date naționale: 1993 - 2010 (EA)) Baza de date: http://www.eapo.org/private/ : 1996 - 2010	
III. Domeniul de documentare: Indicii IPC (ultima redacție): A61B 5/00, A61B 10/00 Termeni caracteristici, cuvinte-cheie, sinonime: pronosticarea, cancer, glanda mamare; прогнозирование, рак, молочная железа.	
IV. Documente considerate a fi relevante	
Categoria	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente
A, D	Goldhirsch A., Click J.H., Gelber R.D. și alți. Meeting highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. Annals of Oncology, nr.16, 2005, p. 1569-1583
	Relevant față de revendicarea nr.
	1
Categorii de documente citate	
A - document care definește stadiul anterior în general	O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere etc.
X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă	P - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorității invocate
Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură	T - document publicat după data de depozit sau a priorității invocate, citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria care fundamentează invenția
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după această dată	D – Document menționat în descrierea cererii de brevet
Data finalizării documentării: 2010.05.20	
Examinatorul TIMONIN Alexandr	