



MD 654 Y 2013.07.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală(11) 654⁽¹³⁾ Y
(51) Int.Cl: A61B 5/00 (2006.01)

MD 654 Y 2013.07.31

(12) BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

In 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 2012 0167 (22) Data depozit: 2012.11.20	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2013.07.31, BOPI nr. 7/2013
(71) Solicitanți: PALADE Valeriu, MD; JUCOVSCI Constantin, MD; CERNAT Victor, MD; ȚĂBĂRNĂ Gheorghe, MD; ȚURCANU Iulian, MD (72) Inventatori: PALADE Valeriu, MD; JUCOVSCI Constantin, MD; CERNAT Victor, MD; ȚĂBĂRNĂ Gheorghe, MD; ȚURCANU Iulian, MD (73) Titulari: PALADE Valeriu, MD; JUCOVSCI Constantin, MD; CERNAT Victor, MD; ȚĂBĂRNĂ Gheorghe, MD; ȚURCANU Iulian, MD	

(54) Metodă de pronosticare a evoluției melanomului malign de stadiul II și III

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la oncologie și poate fi utilizată pentru pronosticarea evoluției melanomului malign de stadiul II și III.

Conform invenției, metoda revendicată include examenul clinic și paraclinic, unde se stabilesc următorii parametri: concretizarea stadiului bolii (ST), prezența ulcerăției (U), tipul celular al tumorii (TCT), nivelul de invazie după Clark (NI), grosimea tumorii după Breslow (GT); metoda de tratament aplicată (MT) și sexul pacientului (SP), apoi se

2
calculează funcția discriminantă (F) conform formulei:

$$F = -6,345 + 1,386 \cdot ST + 4,768 \cdot MT - 2,596 \cdot SP - 3,384 \cdot U + 0,806 \cdot TCT + 1,780 \cdot NI - 1,136 \cdot GT.$$

10
In cazul în care $F < 0$ se prognozează o evoluție favorabilă a melanomului malign, iar când $F > 0$ – o evoluție nefavorabilă.

15
Revendicări: 1

(54) Method for predicting the course of II and III stage malignant melanoma

(57) Abstract:

The invention¹ relates to medicine, particularly to oncology and can be used for predicting the course of II and III stage malignant melanoma.

According to the invention, the claimed method involves the clinical and paraclinical examination, where are determined the following parameters: clarification of the stage of disease (ST), presence of ulcer formation (U), tumor cell type (TCT), Clark's level of invasion (NI), tumor thickness under Breslow (GT); applied method of treatment (MT) and

sex of the patient (SP), then it is calculated the discriminant function (F) by the formula:

$$F = -6,345 + 1,386 \cdot ST + 4,768 \cdot MT - 2,596 \cdot SP - 3,384 \cdot U + 0,806 \cdot TCT + 1,780 \cdot NI - 1,136 \cdot GT.$$

In the case where $F < 0$ is predicted a favorable course of malignant melanoma, and when $F > 0$ – an unfavorable course.

Claims: 1

(54) Метод прогнозирования течения злокачественной меланомы II и III стадии

(57) Реферат:

Изобретение¹ относится к медицине, в частности к онкологии и может быть использовано для прогнозирования течения злокачественной меланомы II и III стадии.

Согласно изобретению, заявленный метод включает клиническое и параклиническое обследование, где определяют следующие параметры: уточнение стадии болезни (ST), наличие образования язвы (U), клеточный тип опухоли (ТСТ), уровень инвазии по Кларку (NI), толщину опухоли по Бреслову (GT); примененный метод лечения (MT) и пол пациента (SP), затем

вычисляют дискриминантную функцию (F) по формуле:

$$F = -6,345 + 1,386 \cdot ST + 4,768 \cdot MT - 2,596 \cdot SP - 3,384 \cdot U + 0,806 \cdot TCT + 1,780 \cdot NI - 1,136 \cdot GT.$$

В случае, когда $F < 0$ прогнозируют благоприятное течение злокачественной меланомы, а когда $F > 0$ – неблагоприятное течение.

П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la oncologie și poate fi utilizată pentru pronosticarea evoluției melanomului malign de stadiul II și III.

5 Depistarea melanomului malign la pacient are impact negativ asupra pronosticării supraviețuirii și până în prezent poartă un caracter controversat. Creșterea alarmantă a incidenței, prevalenței și mortalității a fost documentată de studiile recente. Incidența și rata de deces de melanom malign continuă să crească. În SUA în 2008 au fost înregistrate 62480 cazuri noi de melanom și 8420 decese. Riscul de dezvoltare a melanomului malign este de 1 la 41 bărbați și 1 la 61 femei (Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2008. CCancer J Clin 2008, Nr. 58, p. 71-96). In studiile prospective, unii 10 autori au raportat corelația între diferiți factori de pronostic și supraviețuirea pacientului cu melanom malign. Cu toate acestea nu au fost efectuate studii care ar fi evaluat pronosticul individual al pacientului cu melanom malign luand in considerație mai multe entități patologice importante.

15 Balch C.M., Buzaid A.C., Soong S.J. au analizat caracteristicile maladiei, supraviețuirea și mortalitatea ținând cont de diferiți factori. După studii multilaterale au prezentat date de pronostic al melanomului malign în dependență de doi factori importanți ca: stadiul patologiei diagnosticate și prezența sau lipsa ulcerăției. Pronosticul fiind prezentat sub formă de tabel [1].

Stadiul	IA	IB	IIA	IIB	IIC	IIIA	IIIB	IIIC
Neulcerat	95%	89%	79%	67%	-	67%	54%	28%
Ulcerat	-	91%	77%	63%	45%	-	52%	24%

20 Montanara S., Luaschi A. și Fedeli P. în 2005 au analizat caracteristicile maladiei, supraviețuirea și mortalitatea în funcție de diferiți factori, inclusiv stadiul maladiei, grosimea tumorii primare după Breslow, ulcerăția tumorii, nivelul de invazie a tumorii după Clark. Supraviețuirea a fost estimată utilizând metoda curbelor Kaplan–Meier [2]. Curba de supraviețuire Kaplan–Meier se prezintă sub formă de grafic, unde axa absciselor 25 indică lunile, iar axa ordonatelor procentul pacienților supraviețuitori.

Dezavantajul acestor metode constă în faptul că pronosticul bolii s-a efectuat pentru un grup de pacienți, fiind aplicat pentru fiecare factor de pronostic în parte. Metodele au fost utilizate la general, indicând importanța fiecărei identități patologice în particular. Aceaste metode nu permit pronosticarea impactului diagnosticării melanomului malign cutanat în dependență de anumiți factori de risc, pentru un oarecare pacient luat în parte. 30

Matematic problema fiind formalizată se reduce la deducerea unei reguli, unui criteriu de discriminare, în baza analizei datelor a două selecții (pacienți care au supraviețuit perioada analizată cu criteriile lor de pronostic și pacienți care au decedat de această 35 maladie la fel cu criteriile fiecăruia), care permite a atribui un nou element (pacient nou internat) la una din cele două mulțimi cu o exactitate destul de bună. Folosirea analizei discriminante în studiul datelor statistice despre pacienții tratați ne-a permis să deducem funcția discriminantă propusă mai jos, care reprezintă esența metodei de pronosticare.

Conform invenției, metoda revendicată include examenul clinic și paraclinic, unde se stabilesc următorii parametri: concretizarea stadiului bolii (ST), prezența ulcerăției (U), 40 tipul celular al tumorii (TCT), nivelul de invazie după Clark (NI), grosimea tumorii după Breslow (GT); metoda de tratament aplicată (MT) și sexul pacientului (SP), apoi se calculează funcția discriminantă (F) conform formulei:

$$F = -6,345 + 1,386 \cdot ST + 4,768 \cdot MT - 2,596 \cdot SP - 3,384 \cdot U + 0,806 \cdot TCT + 1,780 \cdot NI - 1,136 \cdot GT.$$

45 În cazul în care $F < 0$ se prognozează o evoluție favorabilă a melanomului malign, iar când $F > 0$ – o evoluție nefavorabilă.

Rezultatul constă în creșterea exactității pronosticării evoluției nefavorabile a melanomului malign, datorită utilizării în metoda dată a parametrilor clinici și paraclinici.

50 Avantajul constă în sporirea exactității și a obiectivizării pronosticării evoluției nefavorabile sau favorabile la pacienții cu melanom malign în primul an după diagnosticarea maladiei. Metoda propusă permite depistarea precoce a bolnavilor cu risc sporit de agravare, fapt ce impune o atenție mai mare pentru această categorie de pacienți cu corijarea la timp a programului terapeutic.

55 Metoda de pronosticare a evoluției melanomului malign de stadiul II și III se efectuează în felul următor: se efectuează examenul clinic și paraclinic, unde se stabilesc

următorii parametri: concretizarea stadiului bolii (ST), prezența ulcerăției (U), tipul celular al tumorii (TCT), nivelul de invazie după Clark (NI), grosimea tumorii după Breslow (GT); metoda de tratament aplicată (MT) și sexul pacientului (SP), apoi se calculează funcția discriminantă (F) conform formulei:

$$F = -6,345 + 1,386 \cdot ST + 4,768 \cdot MT - 2,596 \cdot SP - 3,384 \cdot U + 0,806 \cdot TCT + 1,780 \cdot NI - 1,136 \cdot GT,$$

unde parametri menționați primesc următoarele valori:

ST	1 – IIa 2 – IIb 3 – IIc 4 – IIIa 5 – IIIb 6 – IIIc
MT	1 – crioexcizie 2 – excizie
SP	1 – bărbat 2 – femeie
U	0 – lipsă 1 – prezentă
TCT	1 – celule epiteliale 2 – celule fuziforme 3 – celule mixte 4 – celule nevice 5 – celule melanocite de tip lentigo
NI	1 – nivelul I 2 – nivelul II 3 – nivelul III 4 – nivelul IV 5 – nivelul V
GT	grosimea tumorii, mm

și în cazul în care $F < 0$ se prognozează o evoluție favorabilă a melanomului malign, iar când $F > 0$ – o evoluție nefavorabilă.

- 10 Verificarea funcției discriminante s-a efectuat la un lot de 26 pacienți cu diagnosticul – melanom malign cutanat cu diferite localizări pe parcursul unui an. Rezultatul favorabil a fost considerat în cazul în care $F < 0$.

Rezultatul real	Rezultatul așteptat		
	Favorabil	Nefavorabil	Total
Favorabil, persoane (%)	5 (83,33%)	1(16,67%)	6(100%)
Nefavorabil, persoane (%)	2 (10%)	18(90%)	20(100%)
Total, persoane (%)	7(26,92%)	19(73,08%)	26(100%)

- 15 Drept indicație pentru utilizarea acestei metode constituie depistarea pacienților cu risc sporit de evoluție nefavorabilă a maladiei în primele 12 luni în scopul întocmirii unei tactici precoce de tratament.

Contraindicații pentru utilizarea acestei metode nu sunt.

Exemple concrete de realizare

Exemplul 1

- 20 Pacientul Ș., 77 ani, la internare – melanom malign al pielii obrazului drept. S-au înregistrat următoarele rezultate: ST – IIc – 3; MT – metoda de tratament aplicată: crio-electroexcizie – 1; SP – Genul: M – 1; U – ulcerăția: da – 1; TCT – mixte – 3; NI – nivel de invazie Clark: III – 3; GT – grosimea tumorii Breslow: (mm): 4,0. Valoarea calculată a funcției discriminante $F = -1,321$, adică $F < 0$, fapt care permite pronosticarea la acest pacient a unei evoluții favorabile a maladiei, ceea ce demonstrează coincidența pronosticului cu rezultatul clinic favorabil.
- 25

Exemplul 2

Pacientul B., 51 ani, s-a internat cu diagnosticul: melanom malign al pielii regiunii temporale. A fost aplicată metoda propusă de cercetare. S-au obținut următoarele rezultate: ST-IIIb – 5; MT – metoda de tratament aplicată: excizie – 2; SP – genul: F – 2; U – ulcerația; da – 1; TCT – nevice – 4; NI – nivelul de ivazie Clark: III – 3; GT – grosimea tumorii Breslow: (mm): 4,0.

Valoarea calculată a funcției discriminante $F = 4,429$, adică $F > 0$, ceea ce indică o evoluție nefavorabilă a maladiei. Metoda aplicată a demonstrat coincidența pronosticului cu rezultatul real. Pacientul a decedat în primele 12 luni de supraveghere.

Exemplul 3

Pacientul S., 71 ani, s-a internat cu diagnosticul: melanom malign al pielii în regiunea temporală dreaptă. În urma investigațiilor efectuate s-au obținut următoarele rezultate: ST – IIc – 3; MT – metoda de tratament aplicată: crioexcizie – 1; SP – genul: M – 1; U – ulcerația: da – 1; TCT – epiteliale – 1; NI – nivel de ivazie Clark: IV – 4, GT – grosimea tumorii Breslow: (mm): 4,0. Valoarea calculată a funcției discriminante $F = 0,627$, adică $F > 0$, ceea ce permite pronosticarea unei evoluții nefavorabile a maladiei. În realitate după 12 luni de medicație s-a observat o ameliorare evidentă a stării pacientului. Ulterior pacientul a fost supravegheat timp de 18 luni fără date de progresare a maladiei.

Având la bază datele obținute pe parcursul unui an de supraveghere a pacienților cu melanom malign cutanat, putem concluda că metoda propusă de pronosticare a evoluției permite depistarea precoce a bolnavilor cu risc sporit de agravare, fapt ce impune o mai mare atenție pentru această categorie de pacienți cu corijarea la timp a programului terapeutic.

25

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Balch C. M., Buzaid A. C., Soong S. J., et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 2001, vol. 19, p. 3635-3648
2. Montanara S., Luaschi A., Fideli P. et al. Malignant melanoma: analysis of survey, *Ann. Oncol.*, 2005, 15(2S), p. 81-83

(57) Revendicări:

Metodă de pronosticare a evoluției melanomului malign de stadiul II și III, care constă în aceea că se efectuează examenul clinic și paraclinic, unde se stabilesc următorii parametri: concretizarea stadiului bolii (ST), prezența ulcerației (U), tipul celular al tumorii (TCT), nivelul de invazie după Clark (NI), grosimea tumorii după Breslow (GT); metoda de tratament aplicată (MT) și sexul pacientului (SP), apoi se calculează funcția discriminantă (F) conform formulei:

$$F = -6,345 + 1,386 \cdot ST + 4,768 \cdot MT - 2,596 \cdot SP - 3,384 \cdot U + 0,806 \cdot TCT + 1,780 \cdot NI - 1,136 \cdot GT,$$

unde parametrii menționați primesc următoarele valori:

ST	1 – IIa
	2 – IIb
	3 – IIc
	4 – IIIa
	5 – IIIb
	6 – IIIc
MT	1 – crioexcizie
	2 – excizie
SP	1 – bărbat

U	2 – femeie 0 – lipsă 1 – prezentă
TCT	1 – celule epiteliale 2 – celule fuziforme 3 – celule mixte 4 – celule nevice 5 – celule melanocite de tip lentigo
NI	1 – nivelul I 2 – nivelul II 3 – nivelul III 4 – nivelul IV 5 – nivelul V
GT	grosimea tumorii, mm

și în cazul în care $F < 0$ se prognozează o evoluție favorabilă a melanomului malign, iar
când $F > 0$ – o evoluție nefavorabilă.

Director adjunct Departament: GROSU Petru

Examinator: IUSTIN Viorel

Redactor: LOZOVANU Maria