



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **81204** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61B 10/00
G01N 33/49 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 14699	(72) Винахідник(и): Сивак Любов Андріївна (UA), Храновська Наталя Миколаївна (UA), Свергун Наталія Миколаївна (UA), Губарева Ганна Олександрівна (UA), Лялькін Сергій Анатолійович (UA), Майданевич Наталія Миколаївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 21.12.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.06.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.06.2013, Бюл.№ 12	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ, вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022 (UA)

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ТОКСИЧНОСТІ ХІМІОТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З РАКОМ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування розвитку гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у пацієнтів з раком грудної залози включає визначення факторів ризику розвитку токсичності хіміотерапії (пізня стадія захворювання, нейтропенія, гастродуоденальна патологія в анамнезі, куріння, зловживання алкоголем, вік до 45 років). Досліджують поліморфізм гена глутатіон S-трансферази P1. При виявленні генотипу гена G313G прогнозують високий ризик розвитку гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії.

UA 81204 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до онкології, і може бути використана для прогнозування розвитку гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у пацієнтів з раком грудної залози.

Найбільш чутливими до дії хіміопрепаратів є активно-проліферуючі клітини організму, зокрема клітини епітелію шлунково-кишкового тракту. Частота виникнення гастроінтестинальної токсичності у хворих, що отримують хіміотерапевтичне лікування, складає близько 90 %. Ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту включають розвиток нудоти, блювоти, мукозитів (стоматити, ентерити, коліти), діареї, закріпів. Несвоєчасна корекція даних ускладнень може вимагати припинення спеціального лікування, зміни схеми терапії, що значно погіршує лікувальний ефект хіміотерапії, а відповідно, і прогноз захворювання. Крім цього спостерігається зниження якості життя хворих, виникає необхідність у додатковому обстеженні і лікуванні [1-2].

Як відомо, на розвиток ускладнень хіміотерапевтичного лікування впливають: загальний стан хворого, наявність супутньої патології, попереднє лікування, променева терапія, кількість курсів хіміотерапії, механізм дії хіміопрепарату та його доза. Фактори, що впливають на токсичність хіміотерапії в даний час до кінця не вивчені. Розрахунки показали, що близько 95 % індивідуальних відмінностей у ефективності та токсичності хіміопрепаратів можуть бути генетично обумовленими [3-4].

Останнім часом все більше досліджень ведеться у напрямку вивчення спадкового індивідуального потенціалу організму метаболізувати токсичні речовини та їх похідні. За даними різних авторів, індивідуальні відмінності у активності ферменту II фази детоксикації ксенобіотиків глутатіон S-трансферази P1 (GSTP1), опосередковані поліморфізмом гену, можуть бути асоційовані з ризиком розвитку раку грудної залози, перебігом захворювання, формуванням резистентності до хіміотерапії та такими, що впливають на розвиток токсичності [5-6].

За прототип нами вибрано спосіб прогнозування розвитку токсичного ураження шлунково-кишкового тракту при проведенні хіміотерапії у пацієнтів з раком грудної залози, що включає визначення таких факторів як: пізня стадія раку грудної залози, нейтропенія, куріння, зловживання алкоголем, гастродуоденальна патологія в анамнезі, вік до 45 років [Факторы риска и частота токсического поражения желудочно-кишечного тракта при проведении противоопухолевой химиотерапии рака молочной железы / А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый, Е.В. Гайдамака [и др.] // Гастроэнтерология.-2007. - № 226. - С. 73-78].

Позитивним у прототипі є можливість прогнозування розвитку гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у пацієнтів з раком грудної залози, економічність та зручність використання способу.

Недоліком прототипу є відсутність врахування індивідуального генетично-детермінованого потенціалу організму хворого метаболізувати токсичні речовини та їх похідні.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб прогнозування розвитку гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у пацієнтів з раком грудної залози шляхом додаткового визначення A313G поліморфізму гену глутатіон S-трансферази P1 (GSTP1), що дозволить виявити групу пацієнтів високого ступеня ризику розвитку ускладнень хіміотерапії з боку шлунково-кишкового тракту та призначити своєчасне лікування даних ускладнень, спрямоване на покращення якості життя хворих, попередження розвитку тяжких ускладнень, а також сприяє своєчасному проведенню хіміотерапії у повному обсязі.

Поставлена задача вирішується наступним чином.

Хворим на рак грудної залози за допомогою клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження визначають фактори ризику розвитку гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії, такі як: пізня стадія захворювання, нейтропенія, наявність супутніх захворювань шлунково-кишкового тракту, вік до 45 років, а також наявність шкідливих звичок, таких як куріння та зловживання алкоголем. Додатково визначають A313G поліморфізм гену GSTP1, використовуючи геномну дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК), отриману з периферичної крові хворих. Дослідження проводять методом алель-специфічної полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛПР) з детекцією результатів в режимі реального часу. При наявності у хворих гомозиготного чи гетерозиготного типу успадкування дикого алелю гену GSTP1 (генотипи A313A та A313G) їх відносять до групи низького ступеня ризику розвитку ускладнень хіміотерапії з боку гастроінтестинального тракту, що передбачає застосування стандартної антиеметичної терапії. При наявності в геномі хворого двох мутантних алелів гену (генотип G313G) їх відносять до групи високого ступеня ризику розвитку гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії, що передбачає призначення додаткового алгоритму терапії супроводу хіміотерапевтичного лікування. Проведення додаткової терапії супроводу в групі пацієнтів високого ступеня ризику

токсичності хіміотерапії дозволить попередити тяжкі ускладнення протипухлинної терапії, зменшити їх прояви та проводити лікування хворих на рак грудної залози в повному обсязі та у встановлені терміни.

Прикладами конкретного використання способу є витяги з 2-х історій хвороби:

5 I. Хвора Т., 1983 р.н., історія хвороби № 13878.

Пацієнтка вперше звернулася у Національний інститут раку у вересні 2011 року зі скаргами на наявність ущільнення у лівій грудній залозі, яке виявила близько 3-х місяців назад. Цитологічний висновок (ЦВ) від 20.07.2010р.: елементи низькодиференційованої залозистої карциноми. До початку лікування хворій було виконано КТ дослідження внутрішніх органів та остеосцинтиграфію, на якій виявлені метастази у кістки скелету. Заключний діагноз: рак лівої молочної залози, ст. IV, T2N1M1, метастази у кістки скелету, кл. гр. 2. Для лікування хвора була направлена у відділення хіміотерапії солідних пухлин Національний інститут раку. За допомогою клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження було виявлено відсутність таких факторів ризику розвитку гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії як: нейтропенія, супутня патологія шлунково-кишкового тракту. Відмічено також відсутність шкідливих звичок, таких як куріння та зловживання алкоголем. У хворої наявні 2 фактори ризику розвитку гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії (вік до 45 років та пізня стадія захворювання), отже пацієнтка належить до групи низького ризику.

Додатково, використовуючи геномну ДНК, отриману з периферичної крові хворої, було досліджено поліморфізм гену GSTP1. Дослідження проводили методом алель-специфічної ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу. У хворої було виявлено гомозиготний тип успадкування мутантного алелю гену GSTP1 (генотип G313G), що свідчить про високий ступінь ризику розвитку гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії.

З приводу раку лівої молочної залози, IV ст. хворій було проведено 6 курсів поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою FAC та променевою терапією на ліву грудну залозу та C6-Th2 відділ хребта. Після 2-го, 4-го та 6-го курсу ПХТ виконано контрольну комп'ютерну томографію, на якій відмічено позитивну динаміку після хіміопроменевого лікування. Після 1-го та 2-го курсів ПХТ у хворої, не зважаючи на застосовану стандартну антиеметичну терапію, спостерігалася гастроінтестинальна токсичність III ступеня, що проявлялася у вигляді нудоти та блювання до 6 разів на добу. В зв'язку з чим, хворій було застосовано додатковий алгоритм терапії супроводу. В подальшому хіміотерапевтичне лікування супроводжувалося гастроінтестинальною токсичністю I ступеня. 17.07.12 р. хворій виконано контрольне КТ дослідження внутрішніх органів, на якій виявлено прогресування захворювання в молочної залозі та метастатичне ураження печінки. Пацієнтка отримала 2 курси ПХТ за схемою TC.

35 II. Хвора Г., 1975 р.н., історія хвороби № 4445.

Вперше звернулася в Національний інститут раку 16.09.2012р., коли відчула пухлину в правій грудній залозі. ЦЗ від 20.07.2010р.: елементи низькодиференційованої залозистої карциноми. 24.07.2010 р. проведена мастектомія по Маддену. Патогістологічний висновок (ПГВ) №41067-70/10 від 26.11.2010р.: інфільтративна залозиста аденокарцинома молочної залози. Діагноз заключний: рак правої грудної залози, pT3N1M0, ст. IIIA, стан після неповного комплексного лікування. Для лікування хвора була направлена у відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку. За допомогою клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження було виявлено відсутність таких факторів ризику розвитку гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії як: нейтропенія, супутня патологія шлунково-кишкового тракту. Відмічено також відсутність шкідливих звичок, таких як куріння та зловживання алкоголем. У хворої наявні 2 фактори ризику розвитку гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії (вік до 45 років та пізня стадія захворювання), отже пацієнтка належить до групи низького ступеня ризику.

Додатково, використовуючи геномну ДНК, отриману з периферичної крові хворої, було досліджено поліморфізм гену GSTP1. Дослідження проводили методом алель-специфічної ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу. У хворої було виявлено гомозиготний тип успадкування дикого алелю гену GSTP1 (генотип A313 A), що свідчить про низький ступінь ризику розвитку гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії, в зв'язку з чим хворій проведена стандартна профілактика нудоти та блювоти.

55 З приводу раку правої грудної залози, ст. IIIA, хворій проведено 3 курси ПХТ за схемою FAC, гастроінтестинальної токсичності не спостерігалось.

Отже, визначення поліморфізму гену GSTP1 дозволяє прогнозувати розвиток гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози для своєчасного призначення додаткового алгоритму терапії супроводу хіміотерапевтичного лікування та сприяє покращенню якості життя хворих шляхом попередження розвитку тяжких ускладнень

протипухлинної терапії, зменшення їх проявів, а також дає можливість проводити лікування хворих в повному обсязі та у встановлені терміни.

Джерела інформації:

1. Поддубная И.В. Достижения современной химиотерапии/ И.В. Поддубная // Современная онкология.-2003. - Т. 5, № 2. - С. 49-58.
2. Gastrointestinal toxicity associated with weekly docetaxel treatment / H.J. Stemmler, S. Kenngotte, H. Diepolder [et al.] // Ann. Oncol.-2002. -Vol. 13, №6. -P. 978-981.
3. Pharmacogenetics of cancer chemotherapy / J. Abraham, H.M. Earl, P.D. Pharoah [et al.] // Biochim. Biophys. Acta.-2006. - Vol. 1766, № 2. -P. 168-183.
4. Efferth T. Pharmacogenetics for individualized cancer chemotherapy / T. Efferth, M. Volm // Pharmacol. Ther.-2005. - Vol. 107, № 2. - P. 155-176.
5. Polymorphisms of GSTP1 is associated with differences of chemotherapy response and toxicity in breast cancer / B. Zhang, T. Sun, B. Zhang [et al.] // Chin. Med. J. - 2011. - Vol. 124, № 2. - P.199-204.
6. GSTP1 and MTHFR Polymorphisms are related with toxicity in breast cancer adjuvant anthracycline-based treatment / R. Zarate, S. Gonzalez-Santiago, J. de la Haba [et al.] // Curr. Drug. Metab.-2007. - № 8. - P. 481-486.
7. Факторы риска и частота токсического поражения желудочно-кишечного тракта при проведении противоопухолевой химиотерапии рака молочной железы / А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый, Е.В. Гайдамака [и др.] // Гастроэнтерология.-2007. - № 226. - С. 73-78 (прототип).

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування розвитку гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у пацієнтів з раком грудної залози, що включає визначення факторів ризику розвитку токсичності хіміотерапії (пізня стадія захворювання, нейтропенія, гастродуоденальна патологія в анамнезі, куріння, зловживання алкоголем, вік до 45 років), який **відрізняється** тим, що додатково досліджують поліморфізм гена глутатіон S-трансферази P1 і при виявленні генотипу гена G313G прогнозують високий ризик розвитку гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601