



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **88089**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/53 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 12679**

(22) Дата подання заявки: **30.10.2013**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.02.2014**

(46) Публікація відомостей **25.02.2014, Бюл.№ 4**
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Сивак Любов Андріївна (UA),
Майданевич Наталія Миколаївна (UA),
Губарева Ганна Олександрівна (UA),
Лялькін Сергій Анатолійович (UA),
Храновська Наталя Миколаївна (UA),
Аскольський Антон В'ячеславович (UA),
Свергун Наталія Миколаївна (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ,
вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022 (UA)**

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНОЇ ТОКСИЧНОСТІ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

(57) Реферат:

Спосіб лікування гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози, що включає застосування терапії супроводу. Перед проведенням хіміотерапії визначають поліморфізм гена глутатіон-S трансферази P1 і при наявності гомозиготного типу успадкування мутантного алелю гена глутатіон-S трансферази P1 (генотип G313G) передбачають високий ризик розвитку токсичності хіміотерапії, а при гетерозиготному типі успадкування дикого алелю гена глутатіон-S трансферази P1 (генотип A 313A та A313 G) - низький.

UA 88089 U

Заявка належить до медицини, а саме - до клінічної онкології, і може бути використана для профілактики розвитку гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози.

Хіміотерапія (ХТ) в сучасній онкології є одним з основних методів лікування поряд з хірургічним та променевим методами. Однак, застосування цитостатичного лікування у хворих на рак грудної залози спричиняє тяжкі побічні ефекти, найчастіше - гастроінтестинальну токсичність [1].

Застосування антиеметичної терапії не завжди дозволяє контролювати ускладнення ХТ. У 90 % хворих розвивається гастроінтестинальна токсичність. До факторів, що впливають на ймовірність виникнення ускладнень ХТ відносять: неефективність антиеметичної терапії на попередніх курсах поліхіміотерапії (ПХТ), вік до 45 років, в анамнезі - токсикоз під час вагітності, наявність супутньої патології з боку шлунково-кишкового тракту, зловживання алкоголем [2].

Несвоєчасна корекція гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії може спричинити відміну спеціального лікування, зміну заздалегідь ефективної схеми хіміотерапії, зниження дози протипухлинного препарату або подовження інтервалів між циклами ХТ, що значно погіршує ефективність лікування, прогноз захворювання та погіршує якість життя хворих [3]. Тому важливу роль відіграє своєчасно застосована та патогенетично обґрунтована терапія супроводу, що спрямована на попередження, зниження або усунення ускладнень протипухлинної терапії.

Принципом сучасного лікування раку грудної залози повинен бути індивідуалізований підхід з урахуванням молекулярно-біологічних особливостей пухлини та прогностичних факторів для планування раціональної протипухлинної терапії в комплексному лікуванні хворих [4]. Однією з основних тенденцій сучасної ХТ є індивідуалізований підхід до підбору як цитостатичних препаратів, спрямований на підвищення ефективності лікування, так і до препаратів терапії супроводу з метою зниження токсичності лікування.

Виділення групи пацієнтів високого ризику токсичності хіміотерапії та проведення індивідуалізованої терапії супроводу дозволить попередити ускладнення протипухлинної терапії, зменшити їх прояви та проводити лікування хворих на рак грудної залози в повному обсязі та у визначені терміни.

За прототип нами вибрано спосіб лікування гастроінтестинальної токсичності при проведенні поліхіміотерапії. [Воробьева Л.И. Применение ондансетрона для профилактики тошноты и рвоты при проведении сочетанной полихимиотерапии у больных с постпузырными трофобластическими опухолями / Л.И. Воробьева, Н.П. Цып // Український хіміотерапевтичний журнал - 2005. - № 1-2 (20). - С. 90-94].

Позитивним у прототипі є можливість зниження токсичності хіміотерапії та покращення якості життя хворих.

Недоліком прототипу є відсутність врахування індивідуальної генетично-обумовленої здатності організму хворого метаболізувати токсичні речовини та їх похідні, низька ефективність профілактики відстроченої і умовно-рефлекторної нудоти та блювання.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб лікування гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози шляхом дослідження поліморфізму гена глутатіон-S трансферази Р1 в комплексі з клініко-лабораторними методами дослідження, що дасть можливість виділити групу пацієнтів високого ризику ускладнень ХТ, провести терапію супроводу за розробленим алгоритмом, попередити розвиток тяжких ускладнень, покращити ефективність лікування завдяки своєчасному проведенню хіміотерапії в повному обсязі та покращити якість життя хворих.

Поставлена задача вирішується наступним чином.

У хворих на рак грудної залози до початку лікування визначають поліморфізм гена глутатіон-S трансферази Р1, використовуючи геномну дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК), отриману з периферичної крові.

Дослідження проводять методом алель-специфічної полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) з детекцією результатів у режимі реального часу.

За наявності у хворих гомозиготного типу успадкування дикого алелю гена глутатіон-S трансферази Р1 (генотипи А313А та А313Г) їх відносять до групи низького ступеня ризику ускладнень хіміотерапії що включає призначення: ондансетрон 8 мг в/в та дексаметазон 8 мг в/в за 30 хв до ХТ в 1-й день.

За наявності гетерозиготного типу успадкування дикого алелю гена глутатіон-S трансферази Р1 (генотип G313G) пацієнта відносять до групи високого ступеня ризику токсичності і призначають терапію супроводу за розробленим алгоритмом: ондансетрон 8 мг в/в за 30 хв до

ХТ в 1-й день та по 8 мг в/в або per os два рази на добу в 1-3-й дні після ХТ; дексаметазон 8 мг в/в за 30 хв до ХТ, та по 4 мг в/м два рази на добу в 1-3-й дні після ХТ.

Застосування розробленого алгоритму терапії супроводу дозволить попередити тяжкі ускладнення протипухлинної терапії, зменшити їх прояви та проводити лікування хворих на рак грудної залози в повному обсязі та у визначені терміни.

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

I. Хвора Т., 1983 р.н., історія хвороби № 13878 звернулася в Національний інститут раку у вересні 2011 року зі скаргами на наявність пухлини у лівій грудній залозі, яку виявила близько 6-ти місяців тому. Під час цитологічного дослідження від 20.07.2010 р.: елементи низькодиференційованої залозистої карциноми. До початку лікування хворій було виконано комп'ютерну томографію внутрішніх органів та остеосцинтиграфію, на якій виявлені метастази у кістки скелета. Заключний діагноз: рак лівої молочної залози, ст. IV, T2N1M1, метастази у кістки скелета, кл. гр. 2.

За допомогою молекулярно-генетичних методів, використовуючи геномну ДНК, отриману з периферичної крові, було досліджено поліморфізм гена глутатіон-S трансферази P1. Дослідження проводили методом алель-специфічної ПЛР з детекцією результатів у режимі реального часу. У хворой було виявлено гомозиготний тип успадкування мутантного алелю гена глутатіон-S трансферази P1 (генотип G313G), що свідчить про високий ступінь ризику розвитку гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії.

З приводу раку лівої грудної залози IV ст. хворій проведено 6 курсів ПХТ за схемою FAC та променеви терапію на ліву грудну залозу та C6-Th2 відділ хребта. Після 2-го, 4-го та 6-го курсів ПХТ виконано контрольну комп'ютерну томографію та відмічено позитивну динаміку після хіміопроменевого лікування. Не зважаючи на застосовану стандартну антиеметичну терапію у хворой спостерігалася гастроінтестинальна токсичність II ступеня після 1-го курсу ПХТ та III ступеня - після 2-го курсу, що проявлялась у вигляді нудоти та блювання до 6 разів на добу, погіршенні загального самопочуття. Тому хворій було застосовано алгоритм терапії супроводу. У подальшому хіміотерапевтичне лікування супроводжувалося гастроінтестинальною токсичністю I ступеня. Хворій виконано 17.07.12 р. контрольне КТ дослідження внутрішніх органів, виявлено прогресування захворювання в грудній залозі та метастатичне ураження печінки. Пацієнтка отримала 2 курси ПХТ за схемою TC із застосуванням алгоритму терапії супроводу. Лікування супроводжувалося гастроінтестинальною токсичністю I ступеня.

II. Хвора Г., 1975 р.н., історія хвороби № 4445 звернулася в Національний інститут раку 16.09.2012 р., коли виявила пухлину в правій грудній залозі. Цитологічне закінчення від 20.07.2010 р.: елементи низько диференційованої залозистої карциноми. 24.07.2010 р. проведена мастектомія по Маддену. Патогістологічне закінчення (ПГЗ) № 41067-70/10 від 26.11.2010 р.: інфільтративно залозиста аденокарцинома грудної залози. Діагноз закінчий: рак правої грудної залози, pT3N1M0, ст. IIIA, стан після неповного комплексного лікування. За допомогою молекулярно-генетичних методів, використовуючи геномну ДНК, отриману з периферичної крові хворой, досліджено поліморфізм гена глутатіон-S. трансферази P1. Дослідження проводили методом алель-специфічної ПЛР з детекцією результатів у режимі реального часу. У хворой було виявлено гомозиготний тип успадкування дикого алелю гена глутатіон-S трансферази P1 (генотип A313A), що свідчить про низький ступінь ризику розвитку гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії, у зв'язку з чим хворій проведена стандартна антиеметична терапія.

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

За таким способом в н/д відділенні хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку було проведено індивідуалізовану терапію супроводу у пацієнтів групи високого ризику токсичності хіміотерапії за розробленим нами алгоритмом, що дозволило попередити розвиток гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози, своєчасно та в повних дозах призначити хіміотерапевтичне лікування, сприяло підвищенню ефективності лікування та покращенню якості життя.

Джерела інформації:

1. Э.К. Возный Современные методы коррекции побочного действия цитостатиков / Э.К. Возный [и. др.] Онкология на рубеже 21 века. Возможности и перспективы: материалы Международн. научн. форум. - М., 1999. - С. 68-69.

2. И.В. Поддубная Побочные реакции и осложнения противоопухолевой терапии и борьба с ними / И.В. Поддубная [и. др.] // Химиотерапия онкологических заболеваний. – М., 2000. – С. 336-359.

3. И.А. Королева Эметогенный эффект химиотерапии онкологических заболеваний / И.А. Королева [и. др.] // Медицина критических состояний. - 2010. - № 2. - С. 60-69.

4. M.E. Stokes Ten-year survival and cost following breast cancer recurrence: estimates from SEER-medicare data. / M.E. Stokes [et al.] // Value Health. - 2008. - № 11 (2). - С. 213-220.

5 5. Л.И. Воробьева Применение ондансетрона для профилактики тошноты и рвоты при проведении сочетанной полихимиотерапии у больных с постпузырными трофобластическими опухолями / Л.И. Воробьева, Н.П. Цып // Український хіміотерапевтичний журнал. - 2005. - № 1-2 (20). - С. 90-94 (прототип).

10 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози, що включає застосування терапії супроводу, який **відрізняється** тим, що перед проведенням хіміотерапії визначають поліморфізм гена глутатіон-S трансферази P1 і при наявності гомозиготного типу успадкування мутантного алелю гена глутатіон-S трансферази P1 (генотип G313G) передбачають високий ризик розвитку токсичності хіміотерапії, а при гетерозиготному типі успадкування дикого алелю гена глутатіон-S трансферази P1 (генотип A 313A та A313 G) - низький.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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