



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **85548** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
G01N 21/00
G01N 33/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 05941	(72) Винахідник(и): Колеснік Олексій Петрович (UA), Шевченко Анатолій Іванович (UA)
(22) Дата подання заявки: 13.05.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.11.2013	(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Колеснік Олексій Петрович, вул. Нижньо-Дніпровська, 4, кв. 238, м. Запоріжжя, 69005 (UA), Шевченко Анатолій Іванович, вул. Чумаченка, 34, кв. 146, м. Запоріжжя, 69104 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2013, Бюл.№ 22	

(54) СПОСІБ ВИБОРУ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З РАННІМИ СТАДІЯМИ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІ

(57) Реферат:

Спосіб вибору тактики лікування хворих з ранніми стадіями недрібноклітинного раку легені здійснюють шляхом проведення імуногістохімічного визначення експресії p53 та призначення хворому ад'ювантної поліхіміотерапії. Хіміотерапію призначають хворим, у яких експресія p53 визначається у 25 % клітин пухлини, при цьому хворому призначають хіміотерапію за схемою цисплатин/етопозид.

UA 85548 U

Корисна модель належить до медицини, а саме онкології, і може бути використана у лікуванні хворих на недрібноклітинний рак легені (НДКРЛ) I-II стадій.

Рак легенів є одним із найпоширеніших злоякісних новоутворень у всьому світі. Щороку в Україні реєструється більш ніж 19 тисяч нових випадків захворюваності на рак легенів. В середньому шестеро з десяти захворівших гинуть протягом року від прогресування захворювання.

Основним видом лікування, що дає надію на видужання, залишається операція. Однак тільки 20 % хворих на НДКРЛ мають ранні стадії захворювання (American Joint Committee on Cancer [AJCC] clinical stage I and II) і навіть виконання операції не може дати гарантії щодо повного видужання. У 25 %-60 % хворих із I-ю стадією НДКРЛ протягом 2-х років виникають локальні рецидиви або віддалені метастази (дані Lung Cancer Study Group (LCSG)).

П'ятирічне виживання після хірургічного втручання при стадії IA НДКРЛ становить 60-80 %, при стадії IB - 47-61 %. При IIA стадії відповідний показник складає 39 %, при IIB - 30-32,9 %. При IIIA 5-ти річне виживання складає 17-26 % і при IIIB - 5-15,9 %, при IV стадії до 7,1 %

У зв'язку з незадовільним прогнозом у хворих на НДКРЛ тривалий час дискутується використання неoad'ювантної та ад'ювантної хіміотерапії. За даними літератури, використання неoad'ювантної та ад'ювантної хіміотерапії у хворих з I-II стадіями НДКРЛ не є стандартом лікування та може рекомендуватись лише при проведенні клінічних випробувань.

Молекулярні дослідження можуть допомогти в прогнозуванні віддалених результатів у хворих з I-II стадіями НДКРЛ та можливості проведення у них ад'ювантної хіміотерапії (ХТ). В наступні 10 років індивідуалізація лікування раку легенів за допомогою визначення молекулярних характеристик пухлини для кожного окремого пацієнта буде більш актуальною.

Таким чином, щоб покращити результати лікування хворих на НДКРЛ, необхідно впровадження нових підходів до індивідуалізації лікування, що дасть можливість покращити прогноз стосовно виживання у кожного пацієнта.

Найбільш близьким за технічною сутністю та результатом, що досягається, є спосіб вибору тактики лікування хворих на НДКРЛ Ib-IIb стадій шляхом визначення рівня експресії прогностичних маркерів p53, RAS, та їх інтерпретації. Якщо рівень експресії p53 високий (вище 15 % клітин), та визначається дикий тип RAS, призначали ад'ювантну поліхіміотерапію за схемою цисплатин/вінорельбін (Tsao MS, Aviell-Ronen S, Ding K et al. Prognostic and Predictive Importance of p53 and RAS for Adjuvant Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2007; 25: 5240-5247.).

Спільними суттєвими ознаками прототипу і корисної моделі, що заявляється, є такі:

- проведення імуногістохімічного визначення експресії p53;
- призначення хворому ад'ювантної поліхіміотерапії.

Але спосіб-прототип має певні недоліки. Пропонується визначення мутації RAS, що є дорогим методом. Високою експресією p53 вважається рівень 15 %, що за даними літератури є досить низьким рівнем експресії. Пропонується проведення поліхіміотерапії за схемою цисплатин/вінорельбін, що є не зручним для пацієнта, т.я. вінорельбін вводиться у 1-й, 8-й, та 15-й дні циклу, окрім того використання вінорельбіну викликає флебіт, що знижує якість життя хворих.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу лікування недрібноклітинного раку легені I-II стадій шляхом визначення рівня високої експресії маркера апоптозу-p53 та проведення хіміотерапії за схемою цисплатин/етопозид, що забезпечить підвищення ефективності лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який включає проведення імуногістохімічного визначення експресії p53 та призначення хворому ад'ювантної поліхіміотерапії, новим є те, що хіміотерапію призначають хворим, у яких експресія p53 визначається у 25 % клітин пухлини, при цьому хворому призначають хіміотерапію за схемою цисплатин/етопозид.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у такому.

Визначається один предиктивний маркер p53, що дешевше, ніж визначення кількох маркерів (p53, RAS).

Призначається хіміотерапія з використанням етопозиду, що викликає меншу кількість негативних реакцій.

Призначення ад'ювантної поліхіміотерапії дозволяє покращити виживання хворих із I-II стадією НДКРЛ.

Таким чином, сукупність вищезазначених позитивних впливів дозволить підвищити ефективність лікування, знизити кількість ускладнень та подовжити виживаність хворих.

Спосіб здійснюють таким чином.

Хворому проводиться радикальне оперативне втручання. Після операції проводиться імуногістохімічне визначення експресії p53. Якщо експресія p53 визначається у 25 % клітин пухлини або більше, пацієнту проводиться ад'ювантна поліхіміотерапія за схемою: цисплатин у дозі 80 мг/м² на добу внутрішньовенно крапельно та етопозид у дозі 120 мг/м² на добу хворому внутрішньовенно крапельно вводять за стандартною методикою (у 1-3 день чи цикла). Проводять 3 курси хіміотерапії з інтервалом 21 день.

Приклад 1.

Хворий К. 1950 р. н., історія хвороби № 873, амбулаторна картка № 16409 Діагноз: Центральний рак верхньої частки лівої легені pT2N1M0 стадія 2Б, ксг 3. Гістологічний висновок: № 8573-90 (25.02.2009) - Плоскоклітинний неороговіючий рак легені з некрозом pT2N1M0 G2. Данні клінічного обстеження: Вважає себе хворим з листопада 2008 року, коли з'явилась задишка, кашель, почав втрачати вагу. За даними ехокардіоскопії (20.02.2009) - склеротичні зміни стінки аорти. Гіпертрофія лівого шлуночка. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка за 1 типом. Дилатація правого передсердя, правого шлуночка. Мітральна та трикуспідальна регургітація 1 ступеня. УЗО органів черевної порожнини (17.02.2009) - Дисметаболічна нефропатія. КТ органів грудної клітки (13.02.2009) - Зліва в першому та другому сегментах визначається новоутворення 37 × 41 × 72 мм з чіткими нерівними контурами. Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки (13.02.2009) - Зліва в верхушечному сегменті верхньої долі визначається новоутворення 7 × 5 см з нечіткими контурами. ФБС (13.02.2009) - Зліва бронхи 1-2 обтуровані екзофітною пухлиною. Цитологія №1240 (13.02.2009) - плоскоклітинний рак. Операція 24.02.2009 - Верхня лобектомія ліворуч з клиновидною резекцією головного бронху з лімфодисекцією D1. Визначено високий рівень експресії p53 (50 %), проведено 3 курси АПХТ за схемою цисплатин 80 мг/м², етопозид 120 мг/м² 1-3 дні. Вживання 52 місяці.

Приклад 2.

Хворий Х. 1940 р. н., історія хвороби № 1554, амбулаторна картка № 54488 Діагноз: Периферичний рак верхньої частки лівої легені pT2N0M0 стадія 1Б, ксг 3. Гістологічний висновок: № 14816-22 (23.04.2009) - Плоскоклітинний неороговіючий рак легені pT2N0M0 G2. Данні клінічного обстеження: Новоутворення у легені виявлено при профілактичному обстеженні у лютому 2009 року. При зверненні до онкологічного диспансеру скарги на слабкість, втрату ваги на 5 кг за 2 місяці. За даними ехокардіоскопії (18.03.2009) - помірна дилатація лівого передсердя та правих камер серця, гіпертрофія міжшлуночкової перегородки. УЗО органів черевної порожнини (17.03.2009) - помірна пієлектазія лівої нирки, мочекислий діатез. КТ органів грудної клітки (10.04.2009) - Зліва в язичковому сегменті верхньої частки визначається новоутворення 40 × 39 мм. Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки (25.03.2009) - Зліва у верхній частці, верхівчасто-задньому сегменті визначається тінь пухлини 4 × 3,6 см з перифокальною променевістю. ФБС (03.03.2009) - внутрішньопросвітньої патології не знайдено. Цитологія №2869 (02.04.2009) - плоскоклітинний рак (трансторакальна біопсія).

Операція 22.04.2009 - Верхня лобектомія ліворуч з лімфодисекцією D1. Визначено високий рівень експресії p53 (50 %), АПХТ не проводилась. Вживання 18 місяців.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб вибору тактики лікування хворих з ранніми стадіями недрібноклітинного раку легені шляхом проведення імуногістохімічного визначення експресії p53 та призначення хворому ад'ювантної поліхіміотерапії, який **відрізняється** тим, що хіміотерапію призначають хворим, у яких експресія p53 визначається у 25 % клітин пухлини, при цьому хворому призначають хіміотерапію за схемою цисплатин/етопозид.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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