



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86253** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61B 17/00
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 06699	(72) Винахідник(и): Карташов Сергій Михайлович (UA), Олешко Катерина Михайлівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 29.05.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.12.2013	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ, вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61176 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.12.2013, Бюл.№ 24	

(54) СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ

(57) Реферат:

Спосіб підвищення ефективності лікування раку ендометрія, який здійснюють шляхом стандартного комбінованого лікування, а саме: хірургічного та променевої терапії, причому додатково визначають феномен мікросателітної нестабільності (MCH) і зв'язок імуногістохімічних маркерів Ki 67, ER, PR; і при позитивному MCH статусі, Ki 67<60 % і ER, PR ++ або +++ лікування доповнюють гормонотерапією препаратом Депо-провера по 500 мг 1 раз на тиждень в/м протягом 6 місяців, при позитивному статусі MCH, Ki 67>60 % і ER, PR + або - лікування доповнюють поліхіміотерапією.

UA 86253 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до онкології, і може бути використана при лікуванні раку ендометрія з урахуванням мікросателітної нестабільності та імуногістохімічних маркерів.

Не дивлячись на розвиток медицини, рак ендометрія займає лідируючу позицію в структурі онкогінекологічної патології. Згідно з даними FIGO 5-річна виживаність при всіх стадіях РЕ складає 67,7 %, а 22,4 % жінок, хворих на цю недугу, гине в цей термін від прогресу захворювання. Останніми роками частота РЕ в багатьох країнах світу, включаючи Україну, значно збільшилася і складає 11,7 %.

Відомі традиційні методи лікування раку ендометрія. Лікування комбіноване: хірургічний метод та подальше використання променевого лікування чи гормонотерапії (Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии, 2002. - 423 с).

Але враховуючи те, що у 70 % рак ендометрія є гормонозалежним, то вказані методи лікування хоч і забезпечують в цих випадках адекватне лікування, але потребують встановлення показань до призначення ад'ювантної гормонотерапії.

Відомий спосіб лікування хворих на рак ендометрія (Судомо І.О., Задорожна Т.Д. Спосіб лікування хворих на рак ендометрія. //Львівський медичний часопис. - 2005, - том II. - № 1. - С. 7-13), який вибраний нами за прототип. Цей спосіб передбачає хірургічне лікування з наступною променевою терапією або використовується лише хірургічне лікування з гормонотерапією, при цьому враховується рівень експресії рецепторів естрогену та прогестерону в тканинах пухлин.

Але цей спосіб має наступні недоліки. Відсутність патогенетичного підходу до лікування раку ендометрія.

Не враховують молекулярно-генетичні і морфологічні чинники у формуванні різних форм РЕ.

З урахуванням ролі генетичних чинників в розвитку даної патології доцільно вивчати порушення геному, зокрема, феномен мікросателітної нестабільності (МСН), що прямо або опосередковано бере участь в патогенезі захворювання.

Процес розвитку пухлин супроводжується різними генетичними змінами, мутаціями онкогенів, генів-пухлинних супресорів і підвищенням генетичної нестабільності.

МСН - порушення системи репарації неспарених основ ДНК. Ці порушення відображають різні пошкодження в генах-супресорах пухлин (генах стабільності): hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1, hPMS2, hMSH3 і EXO1. МСН характеризується накопиченням точкових мутацій і зміною довжини мікросателітів, динуклеотидних послідовностей, що повторюються, які широко поширені в геномі.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу підвищення ефективності лікування раку ендометрія, в якому за допомогою аналізу МСН та маркерів - ER (рецепторів естрогенів), PR (рецептора прогестерону) Ki 67 (проліферативної активності), досягається визначення ступеня клінічної агресивності пухлини та її чутливості до терапії.

Поставлена задача вирішується в способі підвищення ефективності лікування раку ендометрія, який здійснюють шляхом стандартного комбінованого лікування, а саме хірургічного та променевої терапії, згідно з корисною моделлю, додатково визначають МСН і зв'язок імуногістохімічних маркерів Ki 67, ER, PR; і при позитивному МСН статусі, Ki 67<60 % і ER, PR ++ або +++ лікування доповнюють гормонотерапією препаратом Депо-провера по 500 мг 1 раз на тиждень в/м протягом 6 місяців, при позитивному статусі МСН, Ki 67>60 % і ER, PR + або - лікування доповнюють поліхіміотерапією.

Не дивлячись на однакову поширеність процесу або гістоструктуру, біологічні властивості пухлини часто виявляються різними, що спричиняє за собою різний перебіг, реакцію на терапію, що проводиться, і прогноз хвороби. В зв'язку з цим, в нашому дослідженні вивчений зв'язок імуногістохімічних маркерів (Ki 67, ER, PR) і пухлин, різних за МСН статусом.

Для визначення МСН в пухлинній тканині ендометрія використовують стандартну панель маркерів (дослідження в локусах, що містять моно- і динуклеотидні повтори і картовані в різних локалізаціях: BAT-25 (у локусі 4ql2),BAT-26(2pl6).

Виявляють експресію рецепторів прогестерону та естрогену в тканинах пухлин імуногістохімічним методом, використовуючи депарафінування, демаскування антигенів, направлену на відновлення оригінальної структури білка, зміненої у ході фіксації та заливки в парафін, непрямого імунопероксидазного методу забарвлення.

При позитивному статусі МСН, Ki 67<60 % і ER, PR ++ або +++ лікування доповнюють гормонотерапією препаратом Депо-провера по 500 мг 1 раз на тиждень в/м протягом 6 місяців, при позитивному статусі МСН, Ki 67>60 % і ER, PR + або - лікування доповнюють поліхіміотерапією. Таким чином, перспективним напрямком для оцінки ефективності терапії раку ендометрія і його прогнозу може служити феномен МСН. Вивчення даного генетичного

порушення є актуальним, оскільки дозволить поліпшити результати лікування хворих на рак ендометрія.

Клінічний приклад 1. Хвора Л., 59 років, з діагнозом: Рак тіла матки 1/II T1bN0M0G2 (позитивним МСН статусом) пролікована в ХОКОЦ. Згідно із стандартами проведено комбіноване лікування: на першому етапі - хірургічне, що полягає в розширеній екстирпації матки з додатками по Бохману, на другому - післяопераційна поєднана променева терапія: дистанційна променева терапія на область малого таза - РОД 2 Гр, сумарно - 40 Гр + брахітерапія СОД 40 Гр на слизову оболонку піхви. Враховуючи Кі 67 позитивна реакція (до 9 %), ER+++, PR+ лікування доповнене гормонотерапією (Депо-провера по 500 мг 1 раз на тиждень в/м) 6 місяців. Протягом 3 років рецидивів не виявлено.

Приклад 2. Хвора О., 58 років, з діагнозом: Рак тіла матки 1/II T1bN0M0 G2 (позитивним МСН статусом) пролікована в ХОКОЦ. Згідно зі стандартами проведено комбіноване лікування: на першому етапі - хірургічне, що полягає в розширеній екстирпації матки з додатками по Бохману, на другому - післяопераційна поєднана променева терапія: дистанційна променева терапія на область малого таза - РОД 2 Гр, сумарно - 40 Гр + брахітерапія СОД 35 Гр на слизову оболонку піхви. Маркери Кі 67 - позитивна реакція (до 8 %), ER+++, PR++. Додаткового спеціального лікування не проводилося. Через 18 місяців у хворої рецидив аденокарциноми в куксі піхви.

Приклад 3. Хвора Н., 62 роки, з діагнозом: Рак тіла матки 3/II T2N1M0 G2 (позитивним МСН статусом) пролікована в ХОКОЦ. Відповідно стандартам проведено комбіноване лікування: на першому етапі - хірургічне в обсязі розширеної екстирпації матки з додатками по Бохману, на другому - післяопераційна сполучена променева терапія: дистанційна променева терапія на область малого таза сумарною осередковою дозою 40 Гр (разова осередкова доза - 2 Гр) + брахітерапія СОД 40 Гр на слизову піхви. З урахуванням маркерів Кі 61 - позитивна реакція (до 70 %), ER-, PR+ лікування доповнено 4 курсами поліхіміотерапії за схемою CAP (карбоплатин або цисплатин 50 мг/м² + циклофосфамід 500 мг/м², доксирубіцин 50 мг/м²). Протягом 3 років спостереження рецидивів не виявлено.

Приклад 4. Хвора Б., 65 років, з діагнозом: Рак тіла матки 3/II T2N1M0 G2 (позитивним МСН статусом) пролікована в ХОКОЦ. Відповідно до стандартів проведено комбіноване лікування: на першому етапі - хірургічне в обсязі розширеної екстирпації матки з додатками по Бохману, на другому - післяопераційна сполучена променева терапія: дистанційна променева терапія на область малого таза сумарною осередковою дозою 40 Гр (разова осередкова доза - 2 Гр) + брахітерапія СОД 40 Гр на слизову піхви. Маркери Кі 67 - позитивна реакція (до 65 %), ER-, PR+. Додаткового спеціального лікування не проводилося. Через 14 місяців - рецидив карциноми у піхву (метастаз у передню стінку піхви).

Таким чином, використання комплексу нових прогностичних маркерів (МСН, Кі 67, ER, PR), дозволяє підсилити, при необхідності, стандартні методи лікування медикаментозною терапією, що приводить до підвищення ефективності лікування та безрецидивної виживаності хворих на рак ендометрія.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб підвищення ефективності лікування раку ендометрія, який здійснюють шляхом стандартного комбінованого лікування, а саме: хірургічного та променевої терапії, який **відрізняється** тим, що додатково визначають феномен мікросателітної нестабільності (МСН) і зв'язок імуногістохімічних маркерів Кі 67, ER, PR; і при позитивному МСН статусі, Кі 67<60 % і ER, PR ++ або +++ лікування доповнюють гормонотерапією препаратом Депо-провера по 500 мг 1 раз на тиждень в/м протягом 6 місяців, при позитивному статусі МСН, Кі 67>60 % і ER, PR + або - лікування доповнюють поліхіміотерапією.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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