



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 93596

(13) U

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 04160**

(22) Дата подання заявки: **17.04.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.10.2014**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.10.2014, Бюл.№ 19**

(72) Винахідник(и):

**Ковальов Олексій Олексійович (UA),
Цвстаєва-Берест Дар'я Андріївна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД "ЗАПОРІЗЬКА
МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ
ОСВІТИ МОЗ УКРАЇНИ",**

бул. Вінтера, 20, м. Запоріжжя, 69096 (UA),
Ковальов Олексій Олексійович,
вул. Добролюбова, 12, кв. 30, м. Запоріжжя,
69006 (UA),

Цвстаєва-Берест Дар'я Андріївна,
пр. 40 років Перемоги, 57, кв. 253, м.
Запоріжжя, 69118 (UA)

(54) СПОСІБ ВИБОРУ ХІМІОТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

(57) Реферат:

Спосіб вибору хіміотерапії при лікуванні хворих на рак молочної залози включає імуногістохімічне дослідження 5-ти маркерів: до рецепторів естрогену (ER), прогестерону (ER), епідермального фактора росту HER2-неu, Ki-67 та p53. Додатково визначають ще три маркери: BCRP, MRP1 та pGr і при виявленні мембранної експресії хоча б одного з цих маркерів призначають більш агресивну схему поліхіміотерапії - з включенням препаратів із групи таксанів. При виявленні цитоплазматичного забарвлення будь-якого рівня або відсутності експресії BCRP, MRP1 та pGr призначають антрациклінові схеми хіміотерапії.

UA 93596 U

Корисна модель стосується медицини, а саме онкології та лабораторної діагностики, і може бути використана для індивідуалізації лікування хворих на рак молочної залози.

Лікування раку молочної залози призначають в залежності від його молекулярного типу. Нині є 4 основні молекулярні типи раку молочної залози, на підставі яких складають план лікування. Молекулярні типи визначають шляхом імуногістохімічного виявлення 5-ти маркерів (ER, PR, Her2-neu, Ki67, p53):

1. Люмінальний А тип - включає пухлини ER+PR \geq 20 % Her2 - Ki67 <20 %. Хворим призначають гормонотерапію;

2. Люмінальний Б тип - включає пухлини ER+PR<20 % Her2 + або - Ki67 \geq 20 %. Хворим призначають хіміогормонотерапію;

3. Erb-B2 тип - включає пухлини ER-PR-Her2 + (\geq 30 %) Ki67 будь-яке. Хворим призначають хіміотерапію та терапію таргетними препаратами;

4. Тричі негативний тип - включає пухлини ER-PR-Her2-Ki67 будь-яке. Хворим призначають хіміотерапію.

Три з чотирьох молекулярних типів раку молочної залози підлягають хіміотерапії. Таким чином, індивідуалізація хіміотерапії є актуальною проблемою для цих пацієнтів.

Існують методи, що допомагають визначити ризик рецидиву та прогресії хвороби, такі як мультигенні сигнатури «ONCOTYPEDX» - аналіз експресії 21 гена, «MammaPrint»-аналіз експресії 70-ти генів та інші. [Семиглазов В.Ф. Опухоли репродуктивной системы. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы; Санкт-Петербург, 2013. - С. 14].

Але ці дослідження досить дорогі та вимагають наявності спеціалізованого обладнання.

Найближчим аналогом до корисної моделі, що заявляється, є українські стандарти лікування хворих на рак молочної залози [Накази МОЗ України № 554 від 17.09.2007 р. "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "онкологія", с. 2 та № 645 від 30.07.2010, «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 17.09.2007 № 554» с. 13], які регламентують імуногістохімічне дослідження 5-ти маркерів: до рецепторів естрогену (ER), прогестерону (ER), епідермального фактора росту HER2-neu, Ki-67, p53. На підставі даних цього аналізу та даних інших досліджень складається план лікування хворих.

Спільною суттєвою ознакою прототипу і корисної моделі, що заявляється, є імуногістохімічне визначення 5-ти стандартних маркерів в матеріалі пухлини.

Але, цей стандартний перелік маркерів не дозволяє у деяких випадках вибрати схему хіміотерапії серед кількох можливих (більш агресивну та більш дорогу - на основі таксанів, або менш агресивну та дешеву - на основі антрациклінів).

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу вибору хіміотерапевтичного лікування хворих на рак молочної залози шляхом введення дослідження ще трьох маркерів, що дозволить індивідуалізувати підхід до призначення хіміотерапії та за рахунок цього підвищити ефективність лікування.

Задача вирішується тим, що у способі вибору хіміотерапії для хворих на рак молочної залози, що включає імуногістохімічне дослідження 5-ти маркерів (до рецепторів естрогену (ER), прогестерону (ER), епідермального фактора росту HER2-neu, Ki-67 та p53), додатково визначають маркери BCRP, MRP1 та pGr (або p170). Це дозволяє більш індивідуально підходити до вибору схеми хіміотерапії, що приводить до підвищення ефективності лікування.

Спосіб виконують таким чином: у гістологічному матеріалі пухлини визначають 5 стандартних маркерів: до рецепторів естрогену (ER), прогестерону (ER), до рецептора епідермального фактора росту (HER2-neu), Ki-67, p53. Для пацієток, яким показано проведення хіміотерапії, додатково визначають 3 маркери: BCRP, MRP1 та pGr (або p170). На основі отриманих даних здійснюють вибір схеми поліхіміотерапії. Виявлення мембранної експресії хоча б одного з 3-х маркерів (BCRP, MRP1, pGr) дає можливість передбачити резистентність пухлини до антрациклінів та є приводом для вибору більш агресивних, більш дорогих схем поліхіміотерапії - з включенням препаратів із групи таксанів (паклітаксел, доцетаксел). Виявлення цитоплазматичного забарвлення будь-якого рівня або відсутність експресії BCRP, MRP1 та pGr є ознакою чутливості пухлини до стандартних антрациклінівмісних схем хіміотерапії (доксорубіцин, епірубіцин).

Визначають маркери стандартною методикою імуногістохімічного аналізу з використанням моноклональних антитіл:

для виявлення pGp-Anti-P-Glycoprotein(p170) - клон F4 ;

для виявлення MRP1-Anti-MRP1 - клон MRPm6;

для виявлення BCRP-Anti-BCRP - клон BXP-21.

Використання заявлюваного способу дозволяє індивідуалізувати вибір найбільш адекватної тактики лікування.

5 Приклад: У пацієнтки Ц. 40-ка років з низькодиференційованою інвазивною аденокарциномою молочної залози 2б стадії, на етапі планування лікування було виконано стандартне імуногістохімічне дослідження. Результати: ER - 0 %, PR - 0 %, Her2-neu - 0 %. У передопераційному періоді проведено 2 курси неoad'ювантної поліхіміотерапії за схемою САФ, ефект від лікування - збільшення пухлини на 35 %, тобто прогресія (за RECIST1.1).

10 Матеріал пухлини молочної залози цієї пацієнтки був додатково досліджений на 3 маркери: pGr(p170), MRP1, BCRP. pGr-цитоплазматичне забарвлення - 10 % (1+), MRP1-цитоплазматичне забарвлення - 80 %, мембранне - 30 % (3+), BCRP-цитоплазматичне забарвлення - 80 %, мембранне - 20 % (3+).

Враховуючи дані аналізу цих маркерів у 2-й лінії, вибрана більш агресивна тактика лікування - хіміотерапія з таксанами. Після проведення 2-х курсів хіміотерапії з паклітакселом спостерігалася часткова регресія.

15 Таким чином, спосіб, що заявляється, дозволяє підвищити ефективність лікування, не є дорогим і не вимагає спеціального обладнання.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

20 Спосіб вибору хіміотерапії при лікуванні хворих на рак молочної залози, що включає імуногістохімічне дослідження 5-ти маркерів: до рецепторів естрогену (ER), прогестерону (ER), епідермального фактора росту HER2-neu, Ki-67 та p53, який **відрізняється** тим, що додатково визначають ще три маркери: BCRP, MRP1 та pGr і при виявленні мембранної експресії хоча б одного з цих маркерів призначають більш агресивну схему поліхіміотерапії - з включенням препаратів із групи таксанів, а при виявленні цитоплазматичного забарвлення будь-якого рівня або відсутності експресії BCRP, MRP1 та pGr призначають антрациклінвісні схеми хіміотерапії.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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