



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **103806**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/50 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 07508**

(22) Дата подання заявки: **27.07.2015**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.12.2015**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.12.2015, Бюл.№ 24**

(72) Винахідник(и):

**Чехун Василь Федорович (UA),
Лук'янова Наталія Юріївна (UA),
Яловенко Тетяна Миколаївна (UA)**

(73) Власник(и):

**ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ
ПАТОЛОГІЇ, ОНКОЛОГІЇ І РАДІОБІОЛОГІЇ
ІМ. Р.Є. КАВЕЦЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ,
вул. Васильківська, 45, м. Київ, 22, 03022
(UA)**

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ЧУТЛИВОСТІ ДО НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування чутливості до неоад'ювантної хіміотерапії у хворих на рак молочної залози з верифікованим діагнозом полягає у тому, що перед проведенням першого курсу неоад'ювантної хіміотерапії у хворих на рак молочної залози визначають рівень гепсидину в сироватці крові, і при значеннях рівня гепсидину від 20 до 300 нг/мл прогнозують чутливість пухлини до неоад'ювантної хіміотерапії, а при значеннях рівня гепсидину >300 нг/мл - резистентність до неоад'ювантної хіміотерапії.

UA 103806 U

Корисна модель, що заявляється, належить медицини, зокрема до клінічної онкології.

Вдосконалення підходів до лікування раку молочної залози (РМЗ) залишається однією з актуальних проблем онкології у зв'язку з високим рівнем захворюваності та зростанням кількості пацієнток з резистентними до неоад'ювантної хіміотерапії формами, що обумовлює

необхідність подальших досліджень біологічних аспектів даної онкологічної патології. До цього часу не існує об'єктивних критеріїв визначення чутливості РМЗ до неоад'ювантної хіміотерапії, які відображають відповідь на введення протипухлинних препаратів і на рівні пухлини, і організму в цілому. Відомі позапухлинні прогностичні показники і маркери, що їх використовують в онкологічній практиці, характеризують лише агресивність перебігу захворювання чи ризик виникнення рецидиву РМЗ.

Є дані про те, що деякі залізовмісні білки відіграють важливу роль на різних етапах канцерогенезу, і на цій підставі можуть розглядатись як потенційні маркери злоякісної прогресії і перспективні мішені для протипухлинної терапії.

Відомо, що роль універсального гуморального регулятора метаболізму заліза виконує гепсидин [1]. На сьогоднішній день з'являється все більше даних про те, що експресія гепсидину корелює з пухлинним процесом, в тому числі це стосується і РМЗ [2-6].

Так, у хворих на РМЗ відмічено значне підвищення рівнів сироваткового гепсидину [7]. Підвищення рівня цього маркера пов'язане з розвитком регіонарних та віддалених метастазів та з виникненням рецидиву [7, 8]. Гепсидин - залізо-регуляторний гормон (молекулярна маса 470 кДа), що складається з 25 амінокислотних залишків, багатий цистеїном [9]. Підвищення його рівня, як правило, є причиною зниження рівня сироваткового заліза [10]. В нормі у сироватці крові умовно здорових жінок він присутній у кількості від 17 до 286 нг/мл [11], а у осіб, хворих на РМЗ, рівень гепсидину перевищує показники норми [12].

Відомі способи прогнозування перебігу РМЗ базуються на визначенні рівня певних позапухлинних маркерів (раковий ембріональний антиген, СА-15-3, САМ26 та ін.) у сироватці крові хворих [13-14]. Спільними недоліками відомих способів прогнозу захворювання на підставі визначення рівня маркерів у сироватці крові хворих на РМЗ є те, що вони орієнтовані на визначення тривалості періоду виживаності хворих та виникнення рецидиву захворювання і застосовуються як прогностичні критерії перебігу РМЗ, але не надають інформації щодо чутливості або резистентності пухлин молочної залози до стандартних схем неоад'ювантної хіміотерапії.

Найбільш близьким аналогом способу, що заявляється, вибраним як прототип, є спосіб прогнозування чутливості РМЗ за рівнем експресії молекулярних маркерів у пухлинних клітинах [15].

Позитивним у прототипі є те, що проводиться дослідження рівня експресії декількох маркерів (рецепторний статус, показники апоптозу та проліферації тощо), що дозволяє більш адекватно прогнозувати чутливість до неоад'ювантної хіміотерапії.

Недоліками прототипу є те, що:

- дослідження експресії молекулярних маркерів проводиться за допомогою імуногістохімічного методу на парафінових зрізах операційного матеріалу, що не дозволяє ек tempore визначати чутливість пухлин хворих на РМЗ до неоад'ювантної хіміотерапії;

- імуногістохімічне визначення експресії молекулярних маркерів потребує значних витрат часу і матеріальних ресурсів.

Власне опис корисної моделі, що заявляється.

В основу корисної моделі, що заявляється, поставлено задачу розробити спосіб прогнозування чутливості до неоад'ювантної хіміотерапії у хворих на РМЗ ще до її призначення.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб прогнозування чутливості до неоад'ювантної хіміотерапії у хворих на РМЗ базується на визначенні рівня гепсидину в сироватці крові хворих на РМЗ до її призначення, і при значеннях рівня гепсидину від 20 до 300 нг/мл прогнозують чутливість, а при значеннях рівня гепсидину вище за 300 нг/мл прогнозують резистентність до неоад'ювантної хіміотерапії.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак способу, що заявляється, та технічним результатом корисної моделі наступний.

Спосіб, що заявляється, дає можливість в кількісному вимірі (рівень сироваткового гепсидину) передбачати чутливість до протипухлинної терапії хворих на РМЗ. Показник рівня гепсидину в сироватці крові хворих на РМЗ знаходиться у прямо пропорційній залежності до ступеня ефективності неоад'ювантної хіміотерапії. Високий рівень гепсидину свідчить про резистентність до неоад'ювантної хіміотерапії. Спосіб, що заявляється, надає точний прогноз чутливості до неоад'ювантної хіміотерапії хворих на РМЗ, що забезпечує можливість своєчасної

корекції тактики лікування і, відповідно, покращання результатів лікування цього контингенту хворих.

Схема застосування способу, що заявляється.

За верифікованого патогістологічного діагнозу перед першим курсом неoad'ювантної хіміотерапії у хворих на РМЗ проводять визначення рівня гепсидину в сироватці крові за допомогою методу твердофазного імуноферментного аналізу [16]. Межа розподілу між умовно "чутливими" та "резистентними" рівнями гепсидину складає 20-300 нг/мл та вище за 300 нг/мл. Якщо значення рівнів гепсидину в сироватці крові хворих <300 нг/мл, то чутливість пухлин молочної залози до неoad'ювантної хіміотерапії є високою, а якщо значення рівнів гепсидину в сироватці крові хворих >300 нг/мл - то у таких хворих резистентність до неoad'ювантної хіміотерапії.

Приклади практичного застосування способу.

Приклад 1. Хвора Д., 61 рік (історія хвороби № 8041), ПГЗ № 19163 від 15.04.2014 р. - інвазивна протокова карцинома лівої молочної залози, T2N1M0, стадія ІІБ. Рівень гепсидину в сироватці крові хворої визначали до початку лікування. Хвора отримала 4 курси неoad'ювантної хіміотерапії за схемою адриобластин, ендоксан. Ефективність неoad'ювантної хіміотерапії оцінювали через кожні 2 курси за даними мамографії. Ефект лікування - часткова регресія пухлини (зменшення розмірів пухлини більше ніж на 30 % за даними мамографії.). Рівень гепсидину до початку лікування складав 151,1 нг/мл. Поставлена задача вирішується.

Приклад 2. Хвора Ж., 34 роки (історія хвороби № 4413), ПГЗ № 23759 від 19.05.2014 р. - інвазивна протокова карцинома лівої молочної залози, T2N0M0, стадія ІІА. Рівень гепсидину в сироватці крові хворої визначали до початку лікування. Хвора отримала 4 неoad'ювантних курси хіміотерапії за схемою АС (епірубіцин, циклофосфан). Ефективність неoad'ювантної хіміотерапії оцінювали через кожні 2 курси за даними мамографії. Ефект лікування - часткова регресія пухлини (зменшення розмірів пухлини більше ніж на 30 % за даними мамографії.). Рівень гепсидину до початку лікування складав 201,2 нг/мл. Поставлена задача вирішується.

Приклад 3. Хвора П., 42 роки (історія хвороби № 3176), патогістологічне заключення (ПГЗ) № 44276/14 від 11.09.2014 р. - інвазивна протокова карцинома лівої молочної залози, T2N1M0, стадія ІІБ. Рівень гепсидину в сироватці крові хворої визначали до початку лікування. Хвора отримала 2 курси неoad'ювантної хіміотерапії за схемою доксорубіцин, ендоксан. Ефективність неoad'ювантної хіміотерапії оцінювали через кожні 2 курси за даними мамографії. Ефект від лікування - стабілізація росту пухлини (збільшення розміру пухлини менше ніж на 20 % за даними мамографії). Рівень гепсидину на початку лікування складав 683,3 нг/мл. Поставлена задача вирішується.

Приклад 4. Хвора К., 49 років (історія хвороби № 4113), ПГЗ № 15957 від 02.04.2014 р. - інвазивна протокова карцинома лівої молочної залози, T2N1M0, стадія ІІБ. Рівень гепсидину в сироватці крові хворої визначали до початку лікування. Хвора отримала курси 2 неoad'ювантної хіміотерапії за схемою ендоксан, доксорубіцин. Ефективність неoad'ювантної хіміотерапії оцінювали через кожні 2 курси за даними мамографії. Ефект від лікування - стабілізація росту пухлини (збільшення розміру пухлини менше ніж на 20 % за даними мамографії). Рівень гепсидину до початку лікування складав 410,4 нг/мл. Поставлена задача вирішується.

Таким чином, технічного результату корисної моделі досягнуто.

Джерела інформації:

1. Левина А.А. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа / А.А. Левина, Т.В. Казюкова, Н.В. Цветаева [и др.] // Педиатрия. - 2008. - Т. 87, № 1. - С. 67-74.
2. Ward D.G. Chris: Tselepis increased hepcidin expression in colorectal carcinogenesis / D.G. Ward, K. Roberts, M.J. Brookes et al. // World J. Gastroenterol. - 2008. - Vol. 14, N 9. - P. 1339-1345.
3. Esfandi F. Interleukin-6 level in patients with colorectal cancer / F. Esfandi, S. M. Ghobadloo, G. Basati // Cancer Lett. - 2006. - Vol. 244. - P. 76-78.
4. Kamai T. Increased serum hepcidin-25 level and increased tumor expression of hepcidin mRNA are associated with metastasis of renal cell carcinoma / T. Kamai, N. Tomosugi, H. Abe [et al.] // BMC Cancer. - 2009. - Vol. 9. - P. 1-9.
5. Chen Q. Increased hepcidin expression in non-small cell lung cancer tissue and serum is associated with clinical stage / Q. Chen, L. Wang, Y. Ma [et al.] // Thoracic Cancer. - 2014-Vol. 5, N 1. - P. 14-24.
6. Kanda J. Serum hepcidin level and erythropoietic activity after hematopoietic stem cell transplantation / J. Kanda, C. Mizumoto, H. Kawabata [et al.] // Haematologica. - 2008. - Vol. 93. - P. 1550-1554.

7. Pinnix Z.K. Ferroportin and iron regulation in breast cancer progression and prognosis. / Z.K. Pinnix, L.D. Miller, W. Wang, D'Agostino [et al.] // Science translational medicine.-2010. - Vol. 2. - P. 43-56.
8. Jensen M.R... Reduced hepatic tumor incidence in cyclin G1-deficient mice / M.R. Jensen, V.M. Factor, A. Fantozzi, [et al.] // Hepatology. - 2003. - Vol. 37. - P. 862-870.
9. Nguyen N.B. Hepcidin expression and iron transport in alveolar macrophages / N.B. Nguyen, K.D. Callaghan, A.J. Ghio, [et al.] // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. - 2006. - Vol. 291, N 3. - P. 417-425.
10. Weizer-Stern O. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism, is transcriptionally activated by p53 / O. Weizer-Stern, K. Adamsky, O. Margalit, [et al.] // Br. J. Haematol. - 2007. - Vol. 138. - P. 253-262.
11. Ganz T. Immunoassay for human serum hepcidin / T. Ganz, G. Olbina // Blood. - 2008. - Vol. 112, N 10. - P. 4292-4297.
12. Kali A. Hepcidin-a novel biomarker with changing trends / A. Kali, M.V. Pravin, R.S. K. Seetharam // Phcog. Rev. - 2015. - Vol. 9. - P. 35-40.
13. Martinez-Trufero J.M. Serum markers and prognosis in locally advanced breast cancer / Martinez-Trufero J.M., de Lobera A.R., Lao J. [et al.] // Tumori. - 2005. - Vol. 91. - P. 522-530.
14. Serdarevic N. The possible role of tumor antigen CA-15-3, CEA and ferritin in malignant and benign disease / Serdarevic N., Mehanovic S. // J. Health Sciences. - 2012. - Vol. 2. - P. 138-143.
15. Wachter D.L. Prognostic molecular markers and neoadjuvant therapy response in anthracycline-treated breast cancer patients / D.L. Wachter, P.A. Fasching, L. Haeberle [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. - 2013. - Vol. 287. - P. 337-344.
16. Breve J.J.P. Validated sandwich ELISA for the quantification of tissue transglutaminase in tissue homogenates and cell lysates of multiple species / J.J.P. Breve, B. Drukarch, M. van Strien, A.M. van Dam // J. Immunol. 1 Methods. - 2008. -Vol. 332. - P. 142-150.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування чутливості до неoad'ювантної хіміотерапії у хворих на рак молочної залози з верифікованим діагнозом, який **відрізняється** тим, що перед проведенням першого курсу неoad'ювантної хіміотерапії у хворих на рак молочної залози визначають рівень гепсидину в сироватці крові і при значеннях рівня гепсидину від 20 до 300 нг/мл прогнозують чутливість пухлини до неoad'ювантної хіміотерапії, а при значеннях рівня гепсидину >300 нг/мл - резистентність до неoad'ювантної хіміотерапії.

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