



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 112631

(13) U

(51) МПК

G01N 33/50 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 06311**

(22) Дата подання заявки: **10.06.2016**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **26.12.2016**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **26.12.2016, Бюл.№ 24**

(72) Винахідник(и):

**Красносельський Микола Вілєнович
(UA),**

Білий Олександр Миколайович (UA),

Мітряєва Наталія Андріївна (UA),

Гребіник Лідія Володимирівна (UA)

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
МЕДИЧНОЇ РАДІОЛОГІЇ ІМ. С.П.**

**ГРИГОР'ЄВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",**

вул. Пушкінська, 82, м. Харків, 61024 (UA)

(54) СПОСІБ ПРОГНОСТИЧНОЇ ОЦІНКИ СТУПЕНЯ АГРЕСИВНОСТІ ВТОРИННО-НАБРЯКОВОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

(57) Реферат:

Спосіб прогностичної оцінки ступеня агресивності вторинно-набрякового раку молочної залози, шляхом імуногістохімічного дослідження маркера Her2/neu. До початку лікування у зразку тканини пухлини додатково визначають рівні експресії маркерів Ki-67, рецептори естрогену (ER) та рецептори прогестерону (PR), а також у сироватці крові визначають рівень експресії маркера VEGF, потім класифікують отримані значення за двома кластерами, при цьому значення рівнів, які складають VEGF < 300 пг/м; ER=60-85 %; PR=67-90 %; Ki-67 < 25 %; Her2/neu - негативний статус, відносять до першого кластера, якому відповідає слабкий ступінь агресивності пухлини, а значення, які складають VEGF > 300 пг/м; ER < 10 %; PR < 10 %; Ki-67 > 25 %; Her2/neu - позитивний статус, відносять до другого кластера, якому відповідає сильний ступінь агресивності пухлини.

UA 112631 U

Корисна модель належить до медицини, онкології і може бути використана для оцінки ступеня агресивності вторинно-набрякового раку молочної залози (ВНРМЗ) при виборі тактики лікування.

Рак молочної залози (РМЗ) є найпоширенішим онкологічним захворюванням серед жінок. Смертність унаслідок РМЗ пов'язана з появою віддалених метастазів та рецидивів. На особливу увагу заслуговує діагностика та лікування ВНРМЗ, який відрізняється високою злоякісністю, раннім та швидким метастазуванням, незадовільними віддаленими результатами. Отже пошук способів оцінки агресивності пухлини при ВНРМЗ є досить актуальним. Раннє дослідження агресивного потенціалу новоутворення дає можливість індивідуалізувати тактику лікування, прогнозувати ефективність цитостатичної терапії та проводити її своєчасну корекцію. Для вирішення таких задач використовують біомаркери.

Відомий спосіб оцінки агресивності РМЗ шляхом визначення гормоно-рецепторного статусу пухлини на естрогени (ER) і прогестерон - рецептор (PR), за значенням яких вибирають тактику лікування [1]. Проте спосіб не дозволяє виявити ступінь високоагресивної форми РМЗ та забезпечити прогностичну оцінку перебігу ВНРМЗ.

Найближчим до способу, що заявляється, за технічною суттю та ефектом є спосіб оцінки агресивності метастатичного РМЗ, що ґрунтується на дослідженні гіперекспресії HER2/neu імуногістохімічним шляхом та відповіді пухлини на поточну терапію [2]. Недолік способу полягає в тому, що неможливо оцінити ступінь агресивності пухлини при РМЗ та, як наслідок, вибрати адекватне лікування.

В основу корисної моделі поставлено задачу створити спосіб прогностичної оцінки ступеня агресивності ВНРМЗ, в якому сукупність оптимально-вибраних молекулярно-біологічних маркерів, що об'єднані в кластери, дозволить максимально враховувати гетерогенність пухлини при оцінці її ступеня агресивності та виборі індивідуальної тактики лікування.

Поставлена задача вирішується таким чином, у відомому способі прогностичної оцінки ступеня агресивності ВНРМЗ шляхом імуногістохімічного дослідження маркера Her2/neu, згідно з корисною моделлю, до початку лікування у зразку тканини пухлини додатково визначають рівні експресії маркерів Ki-67, рецептори естрогену (ER) та рецептори прогестерону (PR), а також у сироватці крові визначають рівень експресії маркера VEGF, потім класифікують отримані значення за двома кластерами, при цьому значення рівнів, які складають VEGF < 300 пг/м; ER=60-85 %; PR=67-90 %; Ki-67 < 25 %; Her2/neu - негативний статус, відносять до першого кластера, якому відповідає слабкий ступінь агресивності пухлини, а значення, які складають VEGF > 300 пг/м; ER < 10 %; PR < 10 %; Ki-67 > 25 %; Her2/neu - позитивний статус, відносять до другого кластера, якому відповідає сильний ступінь агресивності пухлини.

Комплексне визначення рівнів експресії обраних молекулярно-біологічних маркерів забезпечує більш досконале відображення гетерогенності пухлини, оцінка якої відіграє істотну роль у визначенні її агресивного потенціалу. Об'єднання маркерів у кластери за рівнями їх експресії дозволить імовірно оцінити ступінь агресивності найбільш злоякісних пухлин (ВНРМЗ) і таким чином обрати індивідуальну тактику лікування.

Спосіб, що заявляється, здійснюється таким чином. У хворій на ВНРМЗ до початку лікування визначали у сироватці крові рівень експресії маркера VEGF методом твердофазового імуноферментного аналізу зі стандартними наборами реактивів ЗАО "Вектор-Бест", Росія. У зразку тканини пухлини рівні експресії маркерів Ki-67, Her2/neu, рецептори естрогену (ER) і рецептори прогестерону (PR) визначали імуногістохімічним методом за загальноприйнятою методикою [3, 4]. Для дослідження використовували антитіла фірми "Novocastra" (Великобританія) та фірми "DAKO" (Данія), ABC-Kit (universal) фірми "Novocastra", DAB фірми "Pharmingen".

Отримані значення рівнів класифікували за двома кластерами. Значення рівнів, які складали VEGF < 300 пг/м; ER=60-85 %; PR=67-90 %; Ki-67 < 25 %; Her2/neu - негативний статус, відносили до першого кластера, якому відповідає слабкий ступінь агресивності пухлини. Значення рівнів, які складали VEGF > 300 пг/м; ER < 10 %; PR < 10 %; Ki-67 > 25 %; Her2/neu - позитивний статус, відносили до другого кластера, якому відповідає сильний ступінь агресивності пухлини.

Згідно з визначеною оцінкою ступеня агресивності хворій призначали адекватне лікування.

Приклад 1

Хвора К., 36 років, іст. хв. № 12010, перебувала на лікуванні у клініці ДУ "Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України" у відділенні дистанційної поєднаної променевої та комплексної терапії з 20.03.2015 р. до 10.06.2015 р. з діагнозом ВНРМЗ лівої молочної залози, р Т4N1M0, III B ст.

До початку комплексного лікування хворій визначали у сироватці крові рівень VEGF=220 пг/м, у зразку тканини пухлини визначали рівні: Ki-67=18 %, ER=65 %, PR=80 %, HER2/neu - негативний статус. Отримані дані відносили до першого кластера, тобто пухлина має слабкий ступінь агресивності. Згідно з такою оцінкою пухлини хворій було призначено неoad'ювантну поліхіміотерапію (ПХТ) - 1 лінія, 3 цикли (стандартна схема). Після 3 циклів ПХТ у хворої, за даними мамографії, спостерігалася повна регресія пухлини. Далі хвора пройшла повний стандартний курс лікування згідно з протоколом [5]. Після закінчення лікування хвора перебувала під наглядом 15 міс. Рецидивів та метастазів не виявлено. Тобто оцінка ступеня агресивності пухлини відповідала вибраній тактиці лікування. Отже, хворій не треба було змінювати тактику лікування на більш агресивну.

Приклад 2

Хвора Ф., 56 років, іст. хв. № 12884, перебувала на лікуванні у клініці ДУ "Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України" у відділенні дистанційної поєднаної променевої та комплексної терапії з 04.2015 р. до 03.2016 р. з діагнозом ВНРМЗ лівої молочної залози, р Т4NxM0.

До початку комплексного лікування хворій визначали у сироватці крові рівень VEGF=460 пг/м, у зразку тканини пухлини визначали рівні: Ki-67=40 %, ER=5 %, PR=7 %, HER2/neu - позитивний статус. Отримані дані відносили до другого кластера, тобто пухлина мала сильний ступінь агресивності. Хворій було призначено неoad'ювантну ПХТ - 2 лінія, 6 циклів (стандартна схема). Після ПХТ у хворої відбулася регресія пухлини на 50 %, набряк зник. Далі хвора пройшла повний стандартний курс лікування, що необхідний для даного ступеня агресивності пухлини згідно з протоколом [5]. Після лікування хвора спостерігалася протягом 12 міс. Рецидивів та метастазів не виявлено. Призначена тактика лікування відповідала визначеній оцінці ступеня агресивності пухлини, що дозволило зменшити термін лікування та запобігти ранньому прогресуванню пухлини.

Таким чином, спосіб оцінки ступеня агресивності ВНРМЗ, що заявляється, дозволяє імовірно визначати ступінь агресивності пухлини, відповідно до якого призначати індивідуальну терапію для кожної хворої. Це сприятиме скороченню терміну лікування, зниженню агресивної дії ПХТ на хворих за рахунок адекватного її вибору.

Джерела інформації:

1. Иммуногистохимическая диагностика гормоно-рецепторного статуса рака молочной железы с прогнозом основных направлений противоопухолевой лекарственной терапии / Ю.В. Крылов, О.В. Лесничая, А.Ю. Крылов, Е.Ю. Крылов // Вестник ВГМУ. - 2015. - Т. 14, № 3. - С. 72-75.
2. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up / F. Cardoso, M. Castiglione et al. // Annals of Oncology. - 2009. - Vol. 23, Sup. 7. - P. 11-19.
3. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии / под ред. Г.Г. Автандилова. - М.: Медицина, 2002. - 238 с.
4. Бабиченко И.И. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста: учеб. пособие / И.И. Бабиченко, В.А. Ковязин. - М.: РУДН, 2008. - 109 с.
5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 396 від 30.06.2015 "Рак молочної залози: уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги".

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогностичної оцінки ступеня агресивності вторинно-набрякового раку молочної залози шляхом імуногістохімічного дослідження маркера Her2/neu, який **відрізняється** тим, що до початку лікування у зразку тканини пухлини додатково визначають рівні експресії маркерів Ki-67, рецептори естрогену (ER) та рецептори прогестерону (PR), а також у сироватці крові визначають рівень експресії маркера VEGF, потім класифікують отримані значення за двома кластерами, при цьому значення рівнів, які складають VEGF < 300 пг/м; ER=60-85 %; PR=67-90 %; Ki-67 < 25 %; Her2/neu - негативний статус, відносять до першого кластера, якому відповідає слабкий ступінь агресивності пухлини, а значення, які складають VEGF > 300 пг/м; ER < 10 %; PR < 10 %; Ki-67 > 25 %; Her2/neu - позитивний статус, відносять до другого кластера, якому відповідає сильний ступінь агресивності пухлини.

Комп'ютерна верстка Т. Вахричева

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601