



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **86358**

(13) **U**

(51) МПК

**G01N 33/49** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 08507**

(22) Дата подання заявки: **08.07.2013**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **25.12.2013**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.12.2013, Бюл.№ 24**

(72) Винахідник(и):

**Сивак Любов Андріївна (UA),  
Свергун Наталія Миколаївна (UA),  
Храновська Наталя Миколаївна (UA),  
Губарева Ганна Олександрівна (UA),  
Лялькін Сергій Анатолійович (UA),  
Аскольський Антон В'ячеславович (UA),  
Майданевич Наталія Миколаївна (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ,  
вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022 (UA)**

## (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ ХІМІОТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З РАКОМ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень хіміотерапії у пацієнтів з раком грудної залози включає визначення факторів ризику розвитку кардіотоксичності хіміотерапії (наявність супутньої серцево-судинної патології, цукровий діабет, похилий вік, попередня променева терапія на межистіння). Додатково досліджують С677Т поліморфізм гена метилентетрагідрофолатредуктази і при виявленні у пацієнта генотипу Т/Т або С/Т прогнозують ризик розвитку кардіотоксичності хіміотерапії та призначають терапію супроводу.

**UA 86358 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до онкології, і може бути використана для прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень хіміотерапії у пацієнтів з раком грудної залози.

Індукована антрациклінами кардіотоксичність є потенційно фатальною і може значно погіршувати якість життя пацієнтів, а також суттєво підвищувати вартість медичної допомоги [1]. Кардіотоксичність включає в себе гетерогенну групу порушень від відносно сприятливих аритмій до потенційно летальних станів, таких як інфаркт міокарда і кардіоміопатія [2]. Спектр кардіальних ефектів варіює в залежності від цитостатичного агента, дози та режиму введення та включає в себе безсимптомні електрокардіографічні порушення, зміни артеріального тиску, аритмії, міокардити, перикардити, тампонаду серця, оклюзію і спазм судин серця, ішемію і гострий інфаркт міокарда, серцеву недостатність (лівошлуночкову) і застійну серцеву недостатність, кардіогенний шок та тривалу кардіоміопатію. На сьогоднішній день відомо декілька факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень хіміотерапії: кумулятивна доза (антрацикліни, мітоміцин), загальна доза, введена за день чи курс (циклофосфамід, іфосфамід, кармустін, фторурацил, цитарабін), швидкість введення (антрацикліни, фторурацил), порядок введення (антрацикліни), попередня променева терапія на область межистіння, похилий вік, жіноча стать, конкурентне введення кардіотоксичних препаратів, попередня терапія антрациклінами, анамнестичне кардіоваскулярне порушення, дисбаланс електролітів (гіпокаліємія, гіпомагнієзіємія) [3]. Фактори, що впливають на токсичність хіміотерапії в даний час до кінця не вивчені. Розрахунки показали, що близько 95 % індивідуальних відмінностей у ефективності та токсичності хіміопрепаратів можуть бути генетично обумовленими [4-5]. Зокрема у ряді робіт було показано, що зниження рівня активності ферменту метилентетрагідрофолатредуктази, обумовлене генетичним поліморфізмом, пов'язане з ризиком розвитку серцево-судинних патологій та кардіотоксичності при проведенні хіміотерапії [3,6-7].

За прототип нами вибрано спосіб прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень при проведенні хіміотерапії у пацієнтів з раком грудної залози, що включає визначення таких факторів ризику кардіотоксичності як: наявність кардіальної патології в анамнезі, цукровий діабет, похилий вік (старше 60 років), попередня променева терапія на межистіння. [8] - Факторы риска острой и поздней кардиотоксичности противоопухолевой терапии рака молочной железы по данным 5-летнего наблюдения / И.А. Королева, Л.З. Вельшер, А.Н. Казюлин [и др.] // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2010. - № 1. - С. 34-39]

Позитивним у прототипі є можливість прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень хіміотерапії у пацієнтів з раком грудної залози, економічність та зручність використання способу.

Недоліком прототипу є неможливість прогнозувати серцево-судинні ускладнення хіміотерапії у пацієнтів, які не входять до групи ризику: хворі молодого віку без наявності кардіоваскулярної патології в анамнезі чи цукрового діабету.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень хіміотерапії у пацієнтів з раком грудної залози шляхом додаткового визначення С677Т поліморфізму гена метилентетрагідрофолатредуктази, що дасть можливість виявити групу пацієнтів з генетично-детермінованим ризиком розвитку кардіотоксичності при проведенні хіміотерапії для призначення своєчасної та адекватної терапії супроводу, дозволить покращити якість життя хворих та попередити розвиток тяжких ускладнень, і сприятиме проведенню спеціального лікування у повному обсязі та у встановлені терміни.

Поставлена задача вирішується наступним чином.

Хворим на рак грудної залози до початку проведення поліхіміотерапії за допомогою клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження визначають фактори ризику розвитку кардіотоксичності хіміотерапії, такі як: наявність супутньої серцево-судинної патології, цукровий діабет, похилий вік, попередня променева терапія на межистіння. У разі наявності одного і більше факторів ризику кардіотоксичності пацієнта відносять до групи високого ризику та призначають відповідний алгоритм терапії супроводу. У разі відсутності вищезазначених факторів ризику хворим додатково проводять дослідження С677Т поліморфізму гена метилентетрагідрофолатредуктази, використовуючи геномну дезоксирибонуклеїнову кислоту, отриману з периферичної крові хворих. Дослідження проводять методом алель-специфічної полімеразно-ланцюгової реакції з детекцією результатів в режимі реального часу. При наявності у хворих гомозиготного успадкування дикого алеля гена метилентетрагідрофолатредуктази (генотип С/С) їх відносять до групи низького ступеня ризику розвитку серцево-судинних ускладнень хіміотерапії, що не передбачає застосування терапії супроводу. При наявності в геномі хворого одного чи двох мутантних алелів гена (генотипи С/Т і Т/Т) їх відносять до групи

високого ступеня ризику розвитку кардіотоксичності хіміотерапії, що передбачає призначення відповідного алгоритму терапії супроводу хіміотерапевтичного лікування. Проведення додаткової терапії супроводу в групі пацієнтів високого ступеня ризику токсичності хіміотерапії дозволить попередити тяжкі ускладнення протипухлинної терапії, зменшити їх прояви та проводити лікування хворих на рак грудної залози в повному обсязі та у встановлені терміни.

Прикладами конкретного використання способу є витяги з 2-х історій хвороби:

I. Хвора П., 1977 р.н., історія хвороби №15163.

Пацієнтка вперше звернулася у Національний інститут раку у травні 2012 року зі скаргами на наявність ущільнення у правій грудній залозі. Оперативне втручання було проведено 31.05.2012 та включало квадрантектомію з регіонарною лімфодисекцією справа. Патогістологічний висновок №25663-70 від 11.06.12 - інфільтруюча залозиста карцинома. Імуногістохімічне дослідження: ER - негативно, PR - негативно, Her2neu -негативно. Заключний діагноз: карцинома правої грудної залози, ст. 2Б, pT1cpN1aM0, кл.гр. 2. Для подальшого лікування хвора була направлена у відділення хіміотерапії солідних пухлин Національний інститут раку, де у зв'язку з потрійно негативним раком грудної залози пацієнтці рекомендована поліхіміотерапія за протоколом 4AC-4T. Перед початком проведення поліхіміотерапії за допомогою клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження визначали наявність у пацієнтки факторів ризику розвитку кардіотоксичності хіміотерапії, таких як: наявність супутньої серцево-судинної патології, цукровий діабет, похилий вік, попередня променева терапія на межистіння. Зважаючи на відсутність у пацієнтки об'єктивних факторів ризику розвитку кардіотоксичності хіміотерапії (пацієнтка молодого віку (35 років), не отримувала променеву терапію на область межистіння, не має супутніх захворювань в анамнезі, таких як цукровий діабет та серцево-судинні патології) її віднесено до групи низького ступеня ризику розвитку кардіотоксичності хіміотерапії. Додатково провели дослідження C677T поліморфізму гена метилентетрагідрофолатредуктази, використовуючи геномну дезоксирибонуклеїнову кислоту, отриману з периферичної крові хворої. Дослідження проводили методом алель-специфічної полімеразно-ланцюгової реакції з детекцією результатів в режимі реального часу. У хворої було виявлено гомозиготний тип успадкування мутантного алеля гена метилентетрагідрофолатредуктази (генотип Т/Т), що свідчить про високий ступінь ризику розвитку серцево-судинних ускладнень хіміотерапії.

З приводу раку правої грудної залози хворій було проведено 6 курсів поліхіміотерапії за схемою 4AC-4AT. Після 5-го циклу у пацієнтки розвинулась кардіотоксичність першого ступеня у вигляді синусової тахікардії, появи шлуночкових екстрасистолій у зв'язку з чим було застосовано алгоритм терапії супроводу, що включав щоденний прийом триметазидіну у дозі 60 мг на добу (тричі по 20 мг). Після 2-го, 4-го та 6-го курсів поліхіміотерапії пацієнтці виконано контрольну комп'ютерну томографію, на якій відмічено позитивну динаміку після хіміотерапевтичного лікування.

II. Хвора Т., 1959 р.н., історія хвороби № 6135.

Пацієнтка вперше звернулася у Національний інститут раку у травні 2012 року зі скаргами на наявність ущільнення у лівій грудній залозі. Пацієнтка отримала 2 цикли неоадьювантної поліхіміотерапії по схемі FAC. Було зафіксовано часткову відповідь на лікування. Оперативне втручання було проведено 7.05.2012 та включало радикальну мастектомію по Мадену зліва. Патогістологічний висновок № 21051-62 від 14.05.12. - інфільтруюча залозиста карцинома. Імуногістохімічне дослідження: ER - негативно, PR - негативно, Her2neu - негативно. Заключний діагноз: карцинома лівої грудної залози, ст. 2А, pT2pN0M0, кл. гр. 2. Для подальшого лікування хвора була направлена у відділення хіміотерапії солідних пухлин Національний інститут раку, де у зв'язку з потрійно негативним раком грудної залози, пацієнтці рекомендована поліхіміотерапія за протоколом 4AC - 4T. Перед початком проведення поліхіміотерапії за допомогою клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження визначали наявність у пацієнтки факторів ризику розвитку кардіотоксичності хіміотерапії, таких як: наявність супутньої серцево-судинної патології, цукровий діабет, похилий вік, попередня променева терапія на межистіння. Зважаючи на відсутність у пацієнтки об'єктивних факторів ризику розвитку кардіотоксичності хіміотерапії (пацієнтка зрілого віку (53 роки), не отримувала променеву терапію на область межистіння, не має супутніх захворювань в анамнезі, таких як цукровий діабет та серцево-судинні патології) її віднесено до групи низького ступеня ризику розвитку кардіотоксичності хіміотерапії. Додатково провели дослідження C677T поліморфізму гена метилентетрагідрофолатредуктази, використовуючи геномну дезоксирибонуклеїнову кислоту, отриману з периферичної крові хворої. Дослідження проводили методом алель-специфічної полімеразно-ланцюгової реакції з детекцією результатів в режимі реального часу. У хворої було виявлено гомозиготний тип успадкування мутантного алеля гена

метилентетрагідрофолатредуктази (генотип Т/Т), що свідчить про високий ступінь ризику розвитку серцево-судинних ускладнень хіміотерапії.

З приводу раку лівої грудної залози хворій було проведено 4 курси поліхіміотерапії за схемою 4АС-4АТ. Після 3-го циклу у пацієнтки розвинулась кардіотоксичність першого ступеня у вигляді синусової тахікардії, артеріальної гіпертензії 1 ступеня, у зв'язку з чим було застосовано алгоритм терапії супроводу, що включав щоденний прийом триметазидіну у дозі 60 мг на добу (тричі по 20 мг). Після 2-го, 4-го курсів поліхіміотерапії пацієнтці виконано контрольну комп'ютерну томографію, на якій відмічено позитивну динаміку після хіміотерапевтичного лікування.

Отже, визначення С677Т поліморфізму гена метилентетрагідрофолатредуктази дозволяє прогнозувати розвиток серцево-судинних ускладнень хіміотерапії у хворих на рак грудної залози для своєчасного призначення адекватного алгоритму терапії супроводу хіміотерапевтичного лікування та сприяє покращенню якості життя хворих шляхом попередження розвитку тяжких ускладнень протипухлинної терапії, зменшення їх проявів, а також дає можливість проводити лікування хворих в повному обсязі та у встановлені терміни.

Джерела інформації:

1. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития / М.Г. Матяш, Т.Л. Кравчук, В.В. Высоцкая [и др.] // Сибирский онкологический журнал. - 2008. - № 6 (30). - С. 66-75.

2. Cardiotoxicity of cancer therapy / J.D. Floyd, D.T. Nguyen, R.L. Lobins [et al.] // J Clin Oncol. - 2005. - Vol. 23, № 30. - P. 7685-7696.

3. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management / E.T. Yeh, A.T. Tong, D.J. Lenihan [et al.] // Circulation. - 2004. - Vol. 109, № 25. - P. 3122-3131.

4. Abraham J. Pharmacogenetics of cancer chemotherapy / J. Abraham, H.M. Earl // Biochim. Biophys. Acta. - 2006. - Vol. 1766, № 2. - P. 168-183.

5. Efferth T. Pharmacogenetics for individualized cancer chemotherapy / T. Efferth, M. Volm // Pharmacol Ther. - 2005. - Vol. 107, № 2. - P. 155-176.

6. Prospective study of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) variant C677T and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality among 6000 US adults / Q. Yang, L. Bailey, R. Clarke [et al.] // Am J Clin Nutr. - 2012. - Vol. 95, № 5. - P. 1245-1253.

7. Cortejoso L., Lopez-Fernandez L. Pharmacogenetic markers of toxicity for chemotherapy in colorectal cancer patients / L. Cortejoso, L. Lopez-Fernandez // Pharmacogenomics. - 2012. - Vol. 13, № 10. - P. 1173-1191.

8. Факторы риска острой и поздней кардиотоксичности противоопухолевой терапии рака молочной железы по данным 5-летнего наблюдения / И.А. Королева, Л.З. Вельпер, А.Н. Казюлин [и др.] // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2010. - № 1. - С. 34-39. (прототип)

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень хіміотерапії у пацієнтів з раком грудної залози, що включає визначення факторів ризику розвитку кардіотоксичності хіміотерапії (наявність супутньої серцево-судинної патології, цукровий діабет, похилий вік, попередня променева терапія на межистіння), який **відрізняється** тим, що додатково досліджують С677Т поліморфізм гена метилентетрагідрофолатредуктази і при виявленні у пацієнта генотипу Т/Т або С/Т прогнозують ризик розвитку кардіотоксичності хіміотерапії та призначають терапію супроводу.

---

Комп'ютерна верстка М. 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