



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87677** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61N 5/00
A61K 31/395 (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 11568	(72) Винахідник(и): Мовчан Олексій Володимирович (UA), Поповська Тетяна Миколаївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 01.10.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.02.2014	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ, вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61176 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.02.2014, Бюл.№ 3	

(54) СПОСІБ ВИБОРУ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО РАКУ ШЛУНКА

(57) Реферат:

Спосіб вибору індивідуальної терапії місцевопоширеного раку шлунка, що включає променеву терапію з радіомодифікуючою дією препарату. Попередньо визначають мікросателітну нестабільність за локусами BAT-25 і BAT-26, відповідальними за гени постреплікативної репарації MSH2, MLH1. При відсутності мікросателітної нестабільності проводять променеву терапію з модифікацією цисплатином, а при наявності мікросателітної нестабільності за локусами BAT-25, BAT-26 - з модифікацією 5-фторурацилом.

UA 87677 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до онкології, і може бути використана при лікування раку шлунка (РШ).

Не дивлячись на тенденцію, що має місце, до зниження захворюваності, РШ залишається світовою онкологічною проблемою. Щорічно в світі реєструється 1067000 хворих, що захворіли даним захворюванням.

Численні цитогенетичні і молекулярно-генетичні дослідження дозволили сформулювати загальні гіпотези розвитку раку. Серед всіх чинників найбільш істотними можна вважати: активуючі мутації в онкогенах, інактивуючі мутації в антионкогенах, нестабільність генома.

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

Нестабільність генома сприяє накопиченню безлічі мутацій, формуючи, так званий, мутаторний фенотип, що призводить до порушення контролю реплікації ДНК, репарації, проліферації і апоптозу [Новик А.А. Введение в молекулярную биологию канцерогенеза; Уч. Пособие-М.: ГЭОТАР-МЕД. 2004-224 с.].

Одним з видів нестабільності генома є нестабільність мікросателіта (МСН). Мікросателіти - це короткі послідовності нуклеотидів, що багато разів повторюються, в ДНК, що не несе якої-небудь генетичної інформації, але необхідні для підтримки цілісності структури ДНК. У зв'язку з тим, що мікросателіти побудовані з ділянок, що повторюються, вони сильніше за інші ділянки ДНК схильні до накопичення помилок, що приводять до порушення правила однакової довжини мікросателітів.

Слід зазначити, що сама по собі зміна довжини мікросателітів не приводить до порушень в транскрипції генів, але вона є віддзеркаленням порушення репарації ДНК, і, отже, є показником помилок, що накопичуються в ДНК, приводять рано чи пізно до активації онкогенів або інактивації генів-супресорів.

Відомо, що відтворення спадкової інформації при утворенні нових кліти, забезпечується реплікацією ДНК. Нуклеотидна послідовність всього генома має бути точно і безпомилково передана від однієї соматичної клітини до наступної. Помилки реплікації підлягають виправленню системою постреплікативної репарації.

Стандартом лікування хворих на резектабельний рак шлунка в Україні є оперативне лікування із подальшим проведенням ад'ювантної хіміотерапії.

Проте міжнародні широкомасштабні клінічні дослідження не показали переваг ад'ювантного режиму хіміотерапії раку шлунка у порівнянні із самостійним хірургічним лікуванням, оскільки ад'ювантний режим хіміотерапії не має впливу на первинну пухлину [Kamangar F., Dores G. M., Anderson W. F. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. J. Clin. Oncol. 2006; 24:2137-2150.].

Основні переваги неад'ювантної поліхіміотерапії полягають у підвищенні резектабельності та операбельності, зменшенні розмірів пухлини первинної пухлини, профілактиці розвитку метастатичної хвороби на ранніх стадіях, зменшенні толерантності до терапії.

Відомий спосіб лікування раку шлунка [Allum W, Cunningham D, Weeden S. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: a randomised, controlled trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 249]. Спосіб полягає у тому, що у неад'ювантному режимі використовують внутрішньовенне введення 5-фторурацилу, потім виконують оперативне втручання.

Але він має такі недоліки:

Низьку ефективність, доказану у рандомізованих дослідженнях;

Внутрішньовенне введення хіміопрепаратів має високу токсичність, що дуже погіршує стан та якість життя хворих на рак шлунка;

Не покращує безпосередніх та віддалених результатів лікування;

Збільшує кількість післяопераційних ускладнень;

При використанні способу не враховують молекулярно-генетичні і морфологічні чинники у формуванні різних форм РІП.

Відомим є спосіб лікування раку шлунка, вибраний нами за прототип, що включає доопераційну та післяопераційну телегамма-терапію в дозі, відповідно, 25 Гр та 45 Гр з введенням до кожного сеансу опромінення радіомодифікатора per os з використанням препарату паклітакселу, який вводиться з метою посилення протипухлинного ефекту, як і в способі, що заявляється [див. Semm Radiat Oncol 1999 Apr, 9,(2 Suppl 1) P 53-57].

Недоліками способу є те, що для введення до опромінення використовують паклітаксел, який має лише радіомодифікуючу дію і в жодному випадку не покращує біохімічні параметри

організму та не зменшує токсичні наслідки променевої терапії. Спосіб не враховує молекулярно-генетичні і морфологічні чинники у формуванні різних форм РШ.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу вибору індивідуальної терапії місцевого поширеного раку шлунка, в якому, за рахунок додаткового дослідження, досягається призначення лікування в залежності від генетичних властивостей пухлини.

Поставлена задача вирішується в способі вибору індивідуальної терапії місцевого поширеного раку шлунка, яка включає проведення променевої терапії з радіомодифікуючою дією препарату, згідно з корисною моделлю, попередньо визначають мікросателітну нестабільність за локусами BAT-25 і BAT-26, відповідальними за гени постреплікативної репарації MSH2, MLH1, і при відсутності мікросателітної нестабільності проводять променеву терапію з модифікацією цисплатином, а при наявності мікросателітної нестабільності за локусами BAT-25, BAT-26 з модифікацією 5-фторурацилом.

Відомо, що прогресія пухлини може розвиватися двома незалежними шляхами: втрата гетерозиготності генів і нагромадження помилок реплікації (MCH) як наслідок мутацій в генах постреплікативної репарації [Buhard O., Cattaneo F., Wong Y.F. et al. Multipopulation analysis of polymorphisms in five mononucleotide repeats used to determine the microsatellite instability status of human tumors // J. Clin. Oncol. 2006.Vol. 24. P. 241-251.]. В той же час аналіз мікросателітів локусів в клітках карцином шлунка довів, що MCH більш, ніж в двох локусах, відповідає меншому нодальному ураженню, ніж MCH менше, ніж в двох локусах. Пухлини з MCH з більшою лімфоїдною інфільтрацією, тобто проявляють менш агресивну течію і мають кращий прогноз.

Встановлено, що порушення постреплікативної репарації з виникненням MCH і мутації в генах стабільності MLH1 і MSH2 при спорадичному раку шлунка є одним з механізмів канцерогенезу.

Крім того, встановлені деякі клініко-патологічні особливості РШ в залежності наявності MCH. Так, при MCH відмічено переважання антральної локалізації і меншу частоту метастазування в лімфовузлах в порівнянні з пухлинами без MCH [Becker, K. F., Keller, G. & Hoefler, H. (2000). The use of molecular biology in diagnosis and prognosis of gastric cancer. Surg Oncol, 9, (I), pp. 5-11, ISSN 0960-7404].

Спосіб, що заявляється, здійснюють таким чином.

Для досягнення поставленої задачі було обстежено 70 хворих місцеворозповсюдженим раком шлунка. Діагноз верифікований гістологічно:

аденокарцинома G1-G2 встановлено у 23 чоловік, G3-G4 встановлено у 47 чоловік, По класифікації TNM всі пацієнти з IV стадією захворювання.

Всім пацієнтам проводилася променева терапія методом класичного фракціонування (СОД 40 Гр) протягом 28 днів. Хворим першої групи (35 чоловік) модифікацію здійснювали цисплатином 50 мг один раз в сім днів. Хворим другої групи (35 чоловік) - радіомодифікація проводилася 5-фторурацилом 500 мг один раз в сім днів.

Абласомний ефект оцінювали по RECIST; токсичність за шкалою токсичності (Common Toxicity Criteria NCIC).

MCH оцінювали за допомогою ПЦР, використовуючи два квазімономорфних мононуклеотидних маркери (BAT-25; BAT-26). ПЦР проводили по стандартній схемі за допомогою програмованого термоциклера "Терцик-2" фірми ДНК.

У 50 % хворих визначалася MCH хоча б по одному локусу, відповідальному за гени стабільності ДНК: MSH2, MLH1. Тобто, можна припустити, що у 50 % хворих раком шлунка можливе порушення постреплікативної репарації. Причому у 21 (30 %) хворих MCH зареєстрована по локусам BAT-25, у 10 (14,3 %) хворих - по BAT-26, у 4 (5,7 %) - по обох локусах.

Оцінка ефективності лікування проводилася за шкалою RECIST. Повна регресія досягнута в одному випадку. Часткова регресія (зменшення вимірюваних вогнищ на 30 % і більш) були виявлені в 30 хворих, стабілізація - у 17 хворих. Прогрес хвороби (збільшення 20 % щонайменшої суми осередків ураження або поява нових вогнищ) відмічений у 23 хворих.

Токсичні ефекти хіміопроменевої терапії пов'язані з генетичними особливостями пухлини, а не є результатом дії цисплатину та 5-ФУ на органи та системи організму пухлиноносія.

Статистичне дослідження результатів лікування з використанням цисплатину і 5-фторурацилу продемонструвало, що є достовірно встановлена відмінність терапевтичного ефекту при різних варіантах MCH (табл.)

Таблиця

Розподіл хворих за наслідками лікування

Мед. препарат	Нестабільність мікросателіта BAT-25; BAT-26 Абсолютна кількість хворих у відсотковому відношенні							
	Відсутня (n=35)		Bat-26 (n=10)		BAT-25 (n=21)		Bat-25, 26 (n=4)	
	$\chi=3,14$		$\chi=0,093$		$\chi=2,93$		$\chi=0,08$	
	регресія	прогресія	регресія	прогресія	регресія	прогресія	регресія	прогресія
цисплатин	20/57,1 %	9/25,7 %	2/20 %	1/10 %	2/9,5 %	2/9,5 %	1	0
5-ФУ	2/5,7 %	4/11,4 %	5/50 %	2/20 %	13/62 %	4/19 %	2	1

Як можна побачити з приведених вище даних, кращий абластомний ефект з використанням цисплатину як радіомодифікатора при променевої терапії наголошується у хворих без наявності нестабільності мікросателіта по локусах BAT-25, BAT-26 (57,1 %). В той же час максимальний терапевтичний ефект з використанням 5-ФУ досягнутий у хворих з MSH по локусу BAT-25 (62 %) і BAT-26 (50 %). На жаль, у зв'язку з невеликою кількістю хворих з MSH по обох локусах зробити висновки про ефективність лікування у цієї групи хворих неможливо.

Аналізуючи ефективність лікування, не можна залишити без уваги токсичні прояви лікування, оцінку яких проводили за гематологічними показниками (анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія) і по проявах дисфункції ШКТ (діарея, нудота, блювання). Оцінювалися токсичні ефекти 3-4 ст. Прояви оцінювалися як "не дуже часті", "часті" і "однаково часті". За наслідками статистичних досліджень - гематологічні ускладнення при MSH по локусу BAT-25 однаково часто зустрічалися в кожній групі, а по локусу BAT-26 трохи частіше - при використанні цисплатину. Діарея, нудота, блювання помітно частіше спостерігалися при використанні 5-ФУ в кожній групі, що швидше за все обумовлене не біологічними властивостями пухлини, а дією препаратів на організм пухлиноносія.

Таким чином, при фактично рівнозначних токсичних проявах виявлені різні терапевтичні ефекти цисплатину і 5-ФУ при MSH.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб вибору індивідуальної терапії місцевого поширеного раку шлунка, що включає проведення променевої терапії з радіомодифікуючою дією препарату, який **відрізняється** тим, що попередньо визначають мікросателітну нестабільність за локусами BAT-25 і BAT-26, відповідальними за гени постреплікативної репарації MSH2, MLH1, і при відсутності мікросателітної нестабільності проводять променево терапію з модифікацією цисплатином, а при наявності мікросателітної нестабільності за локусами BAT-25, BAT-26 - з модифікацією 5-фторурацилом.

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