



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90143** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61B 17/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2013 15341</b>	(72) Винахідник(и): <b>Кудрявець Юрій Йосипович (UA), Жильчук Віктор Євгенович (UA), Воронцова Ада Леонідівна (UA), Семесюк Надія Іванівна (UA), Жильчук Андрій Вікторович (UA), Бездєнєжних Наталя Олександрівна (UA), Лихова Олександра Олександрівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>27.12.2013</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>12.05.2014</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>12.05.2014, Бюл.№ 9</b>	(73) Власник(и): <b>ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ОНКОЛОГІЇ І РАДІОБІОЛОГІЇ ІМ. Р.Є. КАВЕЦЬКОГО НАН УКРАЇНИ, вул. Васильківська, 45, м. Київ, 03022 (UA)</b>

## (54) ПАНЕЛЬ ПРОГНОСТИЧНИХ МАРКЕРІВ ВИНИКНЕННЯ РЕЦИДИВУ ПУХЛИННОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

### (57) Реферат:

Панель прогностичних маркерів виникнення рецидиву пухлинного процесу у хворих на рак молочної залози для формування групи хворих підвищеного ризику прогресії захворювання. Як маркери використовують наявність в пунктатах кісткового мозку дисемінованих пухлинних клітин у поєднанні з високим рівнем біологічної активності фактора некрозу пухлин у пунктаті кісткового мозку (>150 пкг/мл) і у периферичній крові (>100 пкг/мл) і макрофагального колонієстимулюючого фактора (>300 од/мл) у периферичній крові.

UA 90143 U



Корисна модель, що заявляється, належить до галузі медицини, зокрема до клінічної онкології, і може бути використана для формування серед хворих на рак молочної залози (РМЗ) групи підвищеного ризику виникнення рецидиву пухлинного процесу і для корекції їх подальшого лікування.

Наявність пухлинних клітин в кістковому мозку (КМ) хворих на РМЗ спостерігається здебільшого у тих пацієнтів, у яких за клінічним статусом зареєстроване прогресування захворювання, однак такі клітини іноді виявляють і у хворих без клінічно виражених метастазів, що не дає підстав для віднесення даного феномену до однозначних факторів прогнозу перебігу захворювання. Поясненням такої розбіжності сьогодні є беззаперечна думка про те, що доля пухлинних клітин, дисемінованих у КМ, залежить не тільки від їх фенотипу, але і від так званого мікрооточення, зокрема від рівня цитокінів, які впливають на проліферативний потенціал та інші властивості дисемінованих пухлинних клітин (ДПК). Серед таких цитокінів особливе значення мають фактор некрозу пухлин (ФНП), колонієстимулюючі фактори, зокрема макрофагальний колонієстимулюючий фактор (М-КСФ).

Відомий спосіб передбачити виникнення метастазів у хворих на РМЗ на підставі наявності ДПК в КМ вже неодноразово використовувався дослідниками протягом останніх 5-7 років, але інформативність цього прогностичного маркера продовжує залишатись дискусійною [1-3]. Так, відомий спосіб визначення ДПК методом полімеразно-ланцюгової реакції у реальному часі у поєднанні з різними маркерами пухлинних клітин у хворих на РМЗ має суттєві недоліки, а саме: по-перше, відсутність остаточних даних щодо специфічності та чутливості відповідних маркерів, по-друге, особливості кількісного аналізу [1]. Інший відомий спосіб визначення ДПК в КМ хворих на РМЗ, що базується на їх здатності секретувати індивідуальні протеїни після короточасного культивування, та використанні методики EPISPOT, також характеризується значними недоліками: складністю і тривалістю виконання та низькою інформативністю щодо прогнозування виникнення рецидиву пухлинного процесу [2].

Найбільш близьким аналогом, вибраним за прототип способу, що заявляється, є виявлення ДПК в зразках КМ хворих на РМЗ та аналіз різних молекулярно-біологічних методів такого дослідження [3]. Позитивним у прототипі є включення до прогностичних маркерів феномену наявності залишкової хвороби у вигляді дисемінованих пухлинних клітин у КМ та в периферичній крові (ПК). Проте, недоліком цього способу є відсутність визначення параметрів "мікрооточення пухлинного конгломерату", що зокрема представлене цитокінами, які в свою чергу впливають на проліферативний потенціал та інші фенотипові особливості пухлинних клітин, модифікуючи їх здатність перейти у фазу дисемінованого росту.

В основу корисної моделі, що заявляється, поставлено задачу визначити панель прогностичних маркерів виникнення рецидиву пухлинного процесу у хворих на РМЗ на підставі встановлення корелятивного зв'язку між клінічним статусом хворих і наявністю ДПК в пунктатах КМ, а також рівня цитокінів ФНП і М-КСФ у пунктатах КМ та у ПК.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом наступний.

Суть корисної моделі, що заявляється, полягає в тому, що комплекс маркерів, який складається з наявності пухлинних клітин у КМ та високого рівня ФНП і М-КСФ у КМ і ПК, розглядається як панель негативних прогностичних маркерів, на підставі яких серед хворих на РМЗ формують групи підвищеного ризику прогресії захворювання і проводиться корекція їх подальшого лікування.

Схема застосування способу, що заявляється.

72 хворих на РМЗ за клінічним статусом були розподілені на дві групи: "група прогресії" (31 хворий), у якій за клінічним статусом було зареєстроване прогресування захворювання, і "група ремісії" (41 хворий), у якій клінічно виражені метастази були відсутні; 10 умовно здорових жінок складала групу порівняння. Визначали наявність пухлинних клітин в КМ, рівень цитокінів ФНП і М-КСФ в пунктатах КМ та зразках ПК. Отримані результати наведені в таблиці.

Таблиця

Показник	Група прогресії (n=31)	Група ремісії (n=41)	Умовно здорові донори (n=10)
Наявність пухлинних клітин в КМ	n=12 (38,7 %)	n=3 (7,3 %)	-
Рівень ФНП (>150 пкг/мл) у КМ	n=18 (58 %)	n=4 (9,8 %)	-
Рівень ФНП (>100 пкг/мл) у КМ	n=10 (32,3 %)	n=2 (4,9 %)	-
Рівень ФНП (>150 пкг/мл) у ПК	n=19 (61,5 %)	n=3 (7,3 %)	-
Рівень ФНП (>100 пкг/мл) у ПК	n=9 (29 %)	n=4 (9,8 %)	-
Рівень М-КСФ (>300 од/мл) у ПК	n=27 (87,1 %)	n=17 (17 %)	-

Отже, за умов прогресії пухлинного процесу майже у 40 % хворих в КМ спостерігаються дисеміновані пухлинні клітини, а у хворих із "групи ремісії" - лише у 7,3 % випадків.

Встановлено, що в "групі прогресії" кількість хворих, які мали підвищений рівень біологічної активності ФНП в пунктатах КМ практично у 6 разів перевищувала такий в "групі ремісії", причому рівень біологічної активності даного цитокіну майже у половини з них перевищував 150 пкг/мл. Те ж саме спостерігалось і в ПК: рівень біологічної активності ФНП, більший за 100 пкг/мл, було зареєстровано у 61,5 % хворих з "групи прогресії" і лише у 7,3 % хворих з "групи ремісії".

Щодо другого стимулюючого проліферацію цитокіну - М-КСФ, то рівень його біологічної активності в ПК перевищував 300 од/мл у 87,1 % хворих з "групи прогресії" і лише у 17 % хворих з "групи ремісії".

Таким чином, виникнення рецидиву пухлинного процесу у хворих на РМЗ асоціюється з наявністю ДПК в КМ у поєднанні з високим рівнем біологічної активності ФНП у пунктаті КМ (>150 пкг/мл) і ПК (>100 пкг/мл) та М-КСФ (>300 од/мл) у ПК.

Приклад 1. Хвора Т.Н.А., 1946 р. народження, знаходилась на лікуванні в Рівненському ООД з 2010 р. Клінічний діагноз: Са лівої молочної залози T2N0M0; клінічно виявлених метастазів хвора не мала. Проведена разом з загальноприйнятими клініко-лабораторними дослідженнями стерильна пункція дозволила зафіксувати у кістковому мозку наявність ДПК та високий рівень біологічної активності ФНП (240 пкг/мл). При дослідженні зразків периферичної крові хворої виявлено високий рівень біологічної активності ФНП (240 пкг/мл) та М-КСФ (320 од/мл). Хворій проведено традиційне лікування: радикальна мастектомія за Мадденом та системна поліхіміотерапія за схемою АС. Після закінчення лікування на підставі відсутності клінічних ознак прогресії захворювання хвора була віднесена до групи, що перебуває у стані ремісії і підлягає традиційному спостереженню. Через 2 роки і 2 місяці у хворої зареєстрований рецидив пухлинного процесу: метастази у грудинному та поперековому відділах хребта, в середостінні та в легенях. Подальше лікування було неефективним, через місяць хвора померла.

Приклад 2. Хвора К.Л.П., 1958 р. народження, знаходилась на лікуванні в Рівненському ООД з 2009 р. Клінічний діагноз: Са лівої молочної залози T2N0M0. До початку лікування хворій було проведено стерильну пункцію, яка дозволила зареєструвати наявність ДПК та високий рівень ФНП (180 пкг/мл) у кістковому мозку. Дослідження зразків периферичної крові також засвідчили високий рівень біологічної активності ФНП (180 пкг/мл) та помірний - М-КСФ (240 од/мл). Хворій проведено традиційне лікування за протоколом: передопераційна поліхіміотерапія за схемою АС та операція за Мадденом. Клінічно виявлених метастазів не було виявлено ні до лікування, ні після його завершення протягом 2,5 років. Через 2,5 роки метастази виникли в грудному відділі хребта та в кістках тазу. Хворій проведена терапія бісфосфонатами, але процес продовжував прогресування і хвора померла через 3 роки від початку спостереження і лікування.

Приклад 3. Хвора О.Л.О., 1963 р. народження, знаходилась на лікуванні в Рівненському ООД з 2010 р. Клінічний діагноз: Са лівої молочної залози T2N0M0. До початку лікування хворій було проведено стерильну пункцію, яка дозволила зареєструвати наявність ДПК та низький рівень ФНП (92 пкг/мл) у кістковому мозку. Дослідження зразків периферичної крові також засвідчили низький рівень біологічної активності ФНП (63 пкг/мл) та низький - М-КСФ (50 од/мл). Хворій проведено традиційне лікування за протоколом: передопераційна поліхіміотерапія за схемою АС та операція за Мадденом. Клінічно виявлених метастазів не було виявлено ні до лікування, ні після його завершення. На даний час хвора перебуває в стані ремісії.

Таким чином, у способі, що заявляється, пропонується використовувати як панель прогностичних маркерів виникнення рецидиву пухлинного процесу у хворих на РМЗ наявність пухлинних клітин у кістковому мозку у поєднанні з високим рівнем біологічної активності

фактору некрозу пухлин і макрофагального колонієстимулюючого фактора.

Джерела інформації:

1. Vincent-Salomon A., Bidard F.C., Pierga J.Y. Bone marrow micrometastasis in breast cancer: review of detection methods, prognostic impact and biological issues. J. Clin. Pathol, 2008. - Vol.61, P. 570-576.

2. Ricthdorf S., Pantel K. Clinical relevance and current challenges of research on disseminating tumor cells in cancer patients. Breast Cancer Research, 2009. - № 11 (Suppl 3). - S.10.

3. Pantel K., Muller V., Auer M., et al. Detection and Clinical Implications of Early Systemic Tumor Cell Dissemination in Breast Cancer. Clin. Cancer Res, 2003. - Vol. 9 (17). - P. 6326-6334.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Панель прогностичних маркерів виникнення рецидиву пухлинного процесу у хворих на рак молочної залози, який **відрізняється** тим, що як маркери використовують наявність в пунктатах кісткового мозку дисемінованих пухлинних клітин у поєднанні з високим рівнем біологічної активності фактора некрозу пухлин у пунктаті кісткового мозку (>150 пкг/мл) і у периферичній крові (>100 пкг/мл) і макрофагального колонієстимулюючого фактора (>300 од/мл) у периферичній крові.

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

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