

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2179725

Российским агентством по патентам и товарным знакам на основании Патентного закона Российской Федерации, введенного в действие 14 октября 1992 года, выдан настоящий патент на изобретение

**СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОПУХОЛИ К ХИМИОТЕРАПИИ**

Патентообладатель(ли):

см. на обороте

по заявке № 2000107687, дата поступления: 28.03.2000

Приоритет от 28.03.2000

Автор(ы) изобретения:

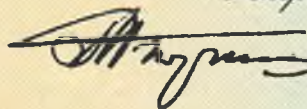
см. на обороте

Патент действует на всей территории Российской Федерации в течение 20 лет с **28 марта 2000 г.** при условии своевременной уплаты пошлины за поддержание патента в силе

Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации

г. Москва, 20 февраля 2002 г.

Генеральный директор

 *А.Д. Короткий*



Патентообладатель(ли):

*Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,
Сидоренко Юрий Сергеевич,
Владимирова Любовь Юрьевна,
Козлова Маргарита Борисовна*

Автор(ы) изобретения:

*Сидоренко Юрий Сергеевич, Владимирова Любовь Юрьевна,
Козлова Маргарита Борисовна, Куцера Татьяна Ивановна,
Верховцева Аза Ивановна, Арзамасцева Марина Анатольевна,
Владимирова Александра Николаевна,
Максимова Наталья Александровна*



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) RU (11) 2179725 (13) C2

(51) 7 G 01 N 33/74

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Российской Федерации

1

(21) 2000107687/14 (22) 28.03.2000
(24) 28.03.2000
(46) 20.02.2002 Бюл. № 5
(72) Сидоренко Ю.С., Владимирова Л.Ю.,
Козлова М.Б., Кучерова Т.И., Верховцева
А.И., Арзамасцева М.А., Владимирова А.Н.,
Максимова Н.А.
(71) (73) Ростовский научно-иссле-
довательский онкологический институт, Сидо-
ренко Юрий Сергеевич, Владимирова
Любовь Юрьевна, Козлова Маргарита Бо-
рисовна
(56) БОРДЮШКОВ Ю.Н. и др. Изучение
возможностей прогнозирования эффектив-
ности противоопухолевой терапии на осно-
вании исходных нейроэндокринных
показателей. Сб. Аутолимфохимиотерапия
и другие вопросы онкологии. - М., 1997,
с.178-183. RU 2166197 C1, 26.01.2000. RU
2094802 C1, 27.10.1997.

2

Адрес для переписки: 344037, г.Ростов-на-
Дону, 14 линия, 63, Ростовский научно-ис-
следовательский онкологический институт
(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИН-
ДИВИДУАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
ОПУХОЛИ К ХИМИОТЕРАПИИ
(57) Изобретение относится к медицине, в
частности к онкологии. Способ прост и
клинически эффективен. Проводят биохими-
ческое исследование и химиотерапию, при
этом у больных местно-распространенным
раком молочной железы до начала лечения
определяют в моче содержание гормона
эпифиза мелатонина, и если его уровень
находится в пределах 6,4-11,2 нмоль/сут,
выявляют высокую чувствительность опухоли
к химиотерапии с использованием эпитала-
мина, но если уровень мелатонина находится
за пределами нижней границы нормы, то
чувствительность опухоли недостаточна к
этому виду лечения и требует другого
лечебного подхода. 4 ил.



Фиг.1

RU 2179725 C2

RU 2179725 C2

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, к методам биохимических исследований, и может быть использовано для лечения больных раком молочной железы (РМЖ).

В настоящее время неoadъювантная химиотерапия является важным компонентом комплексного лечения местно-распространенного РМЖ ($T_2-4N_{1-2}M_{0-1}$, где M_1 - надключичные лимфоузлы на стороне поражения). Клинический опыт лекарственной терапии злокачественных новообразований свидетельствует о том, что регрессия опухоли зависит не только от степени противоопухолевой активности цитостатиков и биологических свойств опухоли, но и от особенностей функционального состояния различных регуляторных систем организма, определяющих ее реакцию на проводимое лечение. В связи с этим наряду с разработкой наиболее эффективных противоопухолевых препаратов, а также схем и режимов их применения актуальной остается проблема индивидуализации цитостатической терапии. Целесообразность и значимость использования адекватного предиктора эффективности химиотерапии очевидны с медицинской и экономической точек зрения. В качестве прогностического фактора может выступать показатель гомеостаза, сопряженный с возможностью достижения максимального ответа опухоли на примененное лекарственное воздействие.

Известен способ прогнозирования индивидуальной чувствительности к химиогормонотерапии (см. патент №1827639 от 13.09.93, авторы Т.И.Моисеенко, М.Б.Козлова), заключающийся в определении в крови больных до начала лечения концентрации гипофизарных гормонов - фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ), и расчета коэффициента отношения $ФСГ/ЛГ$: чувствительность к химиотерапии прогнозируется при значении этого коэффициента менее единицы. Однако этот способ изучен только при раке яичников, что делает невозможным его использование у больных РМЖ.

Известен способ прогнозирования результатов лекарственной терапии у больных РМЖ по дискриминантной функции с использованием 6 показателей (3 гормонов и 3 катехоламинов), определяемых в суточной моче больных: сумма 17-кетостероидов (17-КС), 3 фракция 17-КС дегидроэпандростерон, 5-я фракция 17-КС - этиохоланолон, дофамин, норадреналин, адреналин (Ю.Н.Бордюшков, А.И.Верховцева, С.С.Мин-

длин, Т.М.Косинская, Л.И.Малютина. Изучение возможностей прогнозирования эффективности противоопухолевой терапии на основании исходных нейроэндокринных показателей. Сб. Аутолимфохимиотерапия и другие вопросы онкологии. М., 1997. С. 178-183). Этот способ избран нами в качестве прототипа. Авторы декларируют информативность предлагаемой дискриминантной функции. Однако определение шести указанных параметров делает данный способ прогнозирования чрезвычайно трудоемким, удлиняет время проведения анализа до двух недель, требует дополнительных реактивов, оборудования и исполнителей, что отодвигает начало лечения.

Целью изобретения является определение индивидуальной чувствительности опухоли больных местно-распространенным раком молочной железы к химиотерапии с использованием эпиталамина - полипептидного экстракта эпифиза крупного рогатого скота.

Поставленная цель достигается тем, что у больных раком молочной железы до начала лечения определяют в моче содержание гормона эпифиза мелатонина, и если его уровень находится в пределах 6,4-11,2 нмоль/сут, выявляют высокую чувствительность опухоли к химиотерапии с использованием эпиталамина, но если уровень мелатонина находится за пределами нижней границы нормы, то чувствительность опухоли недостаточна к этому виду лечения и требует другого лечебного подхода.

Изобретение "Способ прогнозирования индивидуальной чувствительности опухоли к химиотерапии" является новым, так как оно неизвестно из уровня медицины в области биохимических исследований в онкологии.

Новизна изобретения заключается в том, что у больных местно-распространенным раком молочной железы до начала лечения определяют в моче содержание гормона эпифиза мелатонина, и если его уровень находится в пределах 6,4-11,2 нмоль/сут, выявляют высокую чувствительность опухоли к химиотерапии с использованием эпиталамина, но если уровень мелатонина находится за пределами нижней границы нормы, то чувствительность опухоли недостаточна к этому виду лечения и требует другого подхода.

Изобретение "Способ прогнозирования индивидуальной чувствительности опухоли к химиотерапии" имеет изобретательский уровень, так как для специалиста - врача-онколога явным образом не следует из уровня медицины биохимических исследований в

онкологии при химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы.

В отличие от известных способов прогнозирования и лечения противоопухолевыми препаратами предлагаемый нами способ прогнозирования эффективности химиопрепаратов с использованием эпิตаламина путем биохимического исследования мелатонина в моче в медицинской литературе не известен. Биохимический анализ выполняется в короткие сроки, не требует дополнительных расходов на реактивы и оборудование, позволяет точно предсказать эффективность метода лечения.

Предлагаемый "Способ прогнозирования индивидуальной чувствительности опухоли к химиотерапии" оригинален, не очевиден, явным образом не следует из уровня медицины прогнозирования эффективности лечения на основании биохимических исследований, не известен в доступных нам источниках информации ни в СНГ, ни в России, ни за рубежом.

Изобретение "Способ прогнозирования индивидуальной чувствительности опухоли к химиотерапии" является промышленно применимым и может быть использован в здравоохранении, в медицинских учреждениях различного профиля при лечении онкологических больных, в частности в научно-исследовательских онкологических институтах и онкодиспансерах.

Способ выполняется следующим образом. У больных местно-распространенным РМЖ до начала лечения определяют в моче содержание гормона эпифиза мелатонина и в случае, если его уровень находится в пределах нормальных физиологических колебаний ($6,4-11,2$ нмоль/сут), можно ожидать высокую индивидуальную чувствительность опухоли к химиотерапии в сочетании с эпитамином. Если же уровень мелатонина не достигает нижней границы нормы, то чувствительность опухоли к данному лекарственному воздействию недостаточна. У больных РМЖ с низкой концентрацией мелатонина целесообразно применение другого лечения.

Предлагаемым "Способом прогнозирования индивидуальной чувствительности опухоли к химиотерапии" было пролечено 15 больных местно-распространенным РМЖ.

До начала лечения определяли в суточной моче содержание основного гормона эпифиза мелатонина. Далее все больные были подвергнуты химиотерапии с эпитамином. Оценка эффективности лекарственного лечения проводилась по критериям ВОЗ (произведение двух перпендикулярных раз-

меров опухоли). Полученные результаты были проанализированы в зависимости от исходного уровня мелатонина. Установлено, что до лечения величина экскреции мелатонина имеет значительные индивидуальные колебания, учет которых позволил обнаружить зависимость ответа опухоли на лекарственное воздействие. Так, при содержании мелатонина в контроле, равном $8,44 \pm 0,63$ нмоль/сут (пределы колебаний от $6,4$ до $11,2$ нмоль/сут), у группы больных с высоким клиническим эффектом лечения (регрессия опухоли $75-100\%$) оно составляет в среднем $7,97 \pm 0,41$ нмоль/сут, тогда как у больных с менее выраженным эффектом (регрессия опухоли не более 50% или стабилизация процесса) обнаружен и самый низкий уровень мелатонина - $3,65 \pm 0,53$ нмоль/сут. Таким образом, индивидуальная чувствительность РМЖ к примененному виду лечения оказалась сниженной у больных, у которых концентрация мелатонина не достигала нижней границы нормы.

Примеры конкретного применения "Способа прогнозирования индивидуальной чувствительности опухоли к химиотерапии"

Пример 1. Больная С., 50 лет. И.Б. 10695/ж. При поступлении жалобы на образование в правой молочной железе. Анамнез в течение 6 месяцев, менструальная функция сохранена, левая молочная железа без патологии.

При осмотре: правая молочная железа гиперемирована, отечна, симптом "лимонной корки" при пальпации, деформирована за счет образования в верхненаружном квадранте, образование $5,5 \times 5,0$ см в диаметре, с нечеткими контурами, плотное. Ареола отечная, бледная. В правой подмышечной области справа лимфоузел до 4 см в диаметре, плотный, неподвижный, безболезненный.

Пункционная биопсия образования в правой молочной железе и лимфоузла в правой подмышечной области №20135-138 от 11.11.98 - умеренно-дифференцированная карцинома. УЗИ правой молочной железы 18.11.98 №4659 до лечения: лоцируется образование неоднородной эхоструктуры с анэхогенным включением, латеральными акустическими тенями размером $3,4 \times 4,0$ см с неровным контуром (фиг.1).

Диагноз: рак правой молочной железы, узловая форма со вторичным отеком, с метастазами в правые подмышечные лимфоузлы ($T_4N_2M_0$), стадия III, группа II.

При исследовании экскреции мелатонина в моче до начала лечения $8,6$ нмоль/л.

Решено провести курс неоадьювантной химиотерапии с включением в схему эпителина с 18.11.98 по 01.12.98 введено в суммарной дозе: винкристин 2 мг, метотрексат 60 мг, доксорубин 150 мг, циклофосфан 1000 мг, эпителинит 10 мг/сут с 1-14 дни лечения.

Отмечено, что в результате курса произошло уменьшение отека и исчезновение гиперемии, образование сократилось в размерах в 2 раза, до 2•2,5 см, лимфоузлы до 1 см, стали более мягкими и подвижными.

22.12.98. на УЗИ правой молочной железы лоцируется изоэхогенное образование со множественными участками кальциноза, сглаженным контуром размером 1,5•1,7 см. Оценка эффективности по критериям ВОЗ показала регрессию около 80%.

Учитывая выраженную положительную клиническую динамику, решено провести II курс химиотерапии по той же схеме с 22.12.98 по 10.01.99. Через 2 недели после окончания лечения на месте образования в глубине тканей железы тяж, который практически не пальпируется, лимфоузлы не определяются.

На УЗИ правой молочной железы 25.01.99, лоцируется изоэхогенное образование со множественными участками кальциноза, односторонней акустической тенью размером 0,9•1,0 см. (фиг.2). Окончательная эффективность по критериям ВОЗ составила более 90%.

25.01.99 выполнена радикальная мастэктомия по Пейти справа. Г.А. №524190-198. Инфильтрирующий протоковый рак с выраженным фиброзом, в аксиллярных лимфоузлах выраженный фиброз.

Пример 2. Больная К., 1963 г. рождения. И.Б. 11937/ж. При поступлении жалобы на образование в правой молочной железе. Анамнез в течение года, менструальная функция сохранена.

При осмотре: левая молочная железа без патологии. В правой - в верхненаружном квадранте образование костянистой плотности размером 6•3 см, ограничено подвижное, кожных симптомов не отмечается. Ареола и сосок инфильтрированы. В правой подмышечной области лимфоузел 1•1,5 см, плотный, ограничено подвижный.

Пункционная биопсия образования в молочной железе №22863-64 от 21.12.98 - умеренно-дифференцированная карцинома.

УЗИ 22.12.98. В верхненаружном квадранте гипоехогенное образование 4,4•2,0 см с неровными контурами. В правой подмышечной области лимфоузел 0,9•1,1 см, единичный (фиг.3).

Диагноз: рак правой молочной железы, узловая форма, с метастазами в правый подмышечный лимфоузел (T₄N₂M₀), стадия III, группа II.

Исследование экскреции мелатонина в моче до начала лечения - 2,9 нмоль/л.

С 23.12.98 по 04.01.99 - курс неоадьювантной химиотерапии с включением в схему эпителина. Суммарно введено: винкристина 2 мг, метотрексата 60 мг доксорубина 180 мг, циклофосфана 1600 мг, эпителина по 10 мг/сут с 1-13 дни лечения. При пальпации образование стало более мягким, но размеры значительно не изменились 5,5•3 см, сохраняется инфильтрация ареолы. Лимфоузлы в правой подмышечной области в размерах без динамики, стали несколько более подвижными.

При УЗИ от 28.01.99. - в верхненаружном квадранте правой молочной железы эконегативное образование 3,9•1,4 см с неровным контуром (фиг.4). В правой подмышечной области лимфоузел с участками фиброза 1,0•2,0 см.

Окончательная эффективность лечения оценивалась по критериям ВОЗ и расценена как стабилизация процесса (регрессия около 40%). В связи с недостаточной эффективностью курса химиотерапии решено провести лучевую терапию на молочную железу и подмышечную область по 5 Гр до СОД 25 Гр. С последующим оперативным лечением. 29.01.99. проведена радикальная мастэктомия по Пейти справа. Г.А. №526600-606 - инфильтрирующий протоковый рак, в лимфоузлах метастаз рака. В послеоперационном периоде проведен курс дистанционной гамматерапии.

Таким образом, в примере 1 у больной уровень экскреции мелатонина с мочой до лечения в пределах нормы (8,6 нмоль/л), при этом отмечалась высокая эффективность химиотерапии с эпителином (регрессия более 90%). В примере 2 больная имела исходно значительно сниженный уровень экскреции мелатонина (2,9 нмоль/л), химиотерапия с эпителином оказалась малоэффективна, отмечена стабилизация процесса (регрессия около 40%).

Технико-экономическая эффективность "Способа прогнозирования индивидуальной чувствительности опухоли к химиотерапии" заключается в том, что до лечения у больных раком молочной железы выявлены значительные индивидуальные колебания уровня мелатонина в моче и установлено, что у больных с содержанием мелатонина в пределах нормы, достигается высокий клинический эффект лечения (регрессия опухоли).

ли 75-100%), тогда как у больных с уровнем мелатонина, находившимся ниже нижней границы нормы, примененное лечение оказалось неэффективным (регрессия опухоли менее 50%). В связи с этим больные раком молочной железы с низким содержанием мелатонина в моче требуют иных способов лечения. Такой индивидуальный подход к лечению больных РМЖ химиотерапией с

использованием эпیتالамина эффективен, экономичен, так как сокращает пребывание больных в стационаре, позволяет на основании предлагаемого критерия провести отбор больных для конкретного вида лечения, не требует больших материальных затрат на биохимические исследования, доступен для применения в онкологических учреждениях здравоохранения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ прогнозирования индивидуальной чувствительности опухоли к химиотерапии у больных местно-распространенным раком молочной железы, включающий исследование мочи больного, *отличающийся* тем, что до начала лечения определяют в моче содержание гормона эпифиза мелатонина и, если его уровень находится в пределах

6,4-11,2 нмоль/сут, выявляют высокую чувствительность опухоли к химиотерапии с использованием эпیتالамина, но если уровень мелатонина находится за пределами нижней границы нормы, то чувствительность опухоли недостаточна к этому виду лечения и требует другого лечебного подхода.



Фиг.2



Фиг.3



Фиг.4

Заказ 5 Подписное
ФИПС, Рег. ЛР № 040921

Научно-исследовательское отделение по
подготовке официальных изданий
Федерального института промышленной собственности
Бережковская наб., д.30, корп.1, Москва, Г-59, ГСП-5, 123995

Отпечатано на полиграфической базе ФИПС
Отделение по выпуску официальных изданий