



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
A61B 5/00 (2020.08); G01N 33/82 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2020125604, 27.07.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
27.07.2020

Дата регистрации:  
22.01.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 27.07.2020

(45) Опубликовано: 22.01.2021 Бюл. № 3

Адрес для переписки:

153012, Ивановская обл., г. Иваново,  
Шереметевский пр-кт, 8, ФГБОУ ВО  
"Ивановская государственная медицинская  
академия" Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

(72) Автор(ы):

Лапочкина Нина Павловна (RU),  
Громова Ольга Алексеевна (RU),  
Торшин Иван Юрьевич (RU),  
Фролова Дарья Евгеньевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования "Ивановская государственная  
медицинская академия" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: ФРОЛОВА Д.Е. и др. Влияние  
метаболитов витамина D на развитие рака  
молочной железы. Исследование и практика  
в медицине. 2018, 5(S1), стр.86. ГРОМОВА О.А.  
и др. Витамин D и эстрогензависимые  
опухоли. Гинекология. 2018, 20(1), стр.23-30.  
ГАРИФУЛЛОВА Ю.В. Клиническое значение  
витамина D в течении и прогрессировании  
мастопатии у женщин. Диссер. (см. прод.)

(54) Способ прогнозирования прогрессирования рака молочной железы

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано для прогнозирования прогрессирования рака молочной железы. Проводят определение в периферической крови промежуточного метаболита витамина D 25(OH)D. При значении его содержания в сыворотке крови  $\leq 18,9$  нг/мл прогнозируют прогрессирование заболевания. Способ обеспечивает повышение точности

прогнозирования прогрессирования рака молочной железы за счет определения промежуточного метаболита витамина D 25(OH)D в венозной крови, проявляющееся в снижении показателя промежуточного метаболита витамина D 25(OH)D, предшествующем прогрессированию заболевания. 3 табл., 3 пр., 2 ил.

(56) (продолжение):

Казань 2018, стр.1-157. WANG D. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. Tumour Biol. 2013, 34(6), p.3509-3517. KIM Y. et al. Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. Br J Cancer. 2014, 110(11), p.2772-2784. MOHR S.B. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. Anticancer Res. 2011, 31(9), p.2939-2948.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61B 5/00 (2020.08); G01N 33/82 (2020.08)*(21)(22) Application: **2020125604, 27.07.2020**(24) Effective date for property rights:  
**27.07.2020**Registration date:  
**22.01.2021**

Priority:

(22) Date of filing: **27.07.2020**(45) Date of publication: **22.01.2021 Bull. № 3**

Mail address:

153012, Ivanovskaya obl., g. Ivanovo,  
Sheremetevskij pr-kt, 8, FGBOU VO "Ivanovskaya  
gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya"  
Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj  
Federatsii

(72) Inventor(s):

**Lapochkina Nina Pavlovna (RU),  
Gromova Olga Alekseevna (RU),  
Torshin Ivan Yurevich (RU),  
Frolova Darya Evgenevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe  
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego  
obrazovaniya "Ivanovskaya gosudarstvennaya  
meditsinskaya akademiya" Ministerstva  
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTION OF PROGRESSION OF BREAST CANCER**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to oncology, and can be used for prediction of breast cancer progression. Peripheral blood is analyzed for intermediate metabolite vitamin D 25(OH)D. If its content in blood serum  $\leq 18.9$  ng/ml disease progression is predicted.

EFFECT: method provides more accurate prediction of the progression of breast cancer by determining an intermediate metabolite of vitamin D 25(OH)D in venous blood, manifested in reducing the index of the intermediate metabolite of vitamin D 25(OH)D, preceding the disease progression.

1 cl, 3 tbl, 3 ex, 2 dwg

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано для прогнозирования прогрессирования рака молочной железы.

Рак молочной железы - злокачественное заболевание, развивающееся из клеток эпителия долек и протоков паренхимы молочных желез. Рак молочной железы многофакторное заболевание, его развитие связано с изменениями генома под воздействием внешних причин и гормонов. В России в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак молочной железы занимает первое место.

В последнее время представления о витамине D пересмотрены, поскольку стало известно, что витамин D является по сути стероидным гормоном, необходимым для обеспечения широкого спектра физиологических процессов во всех органах и в частности, для поддержки антионкологической защиты организма. Витамин D также вызывает смерть раковых клеток, что связано с иммуномодулирующей активностью рецептора витамина, кальций необходим для активации каскада кальпаинов, вызывающих апоптоз и др. Антионкологический эффект витамина D основан на прямом влиянии витамина D на транскрипцию более 3000 генов, вовлеченных в регуляцию роста, деления и апоптоза клеток. Апоптоз (программированная клеточная смерть) важен для элиминации опухолевых клеток. Для того, чтобы витамин D оказывал онкозащитный эффект, молекула витамина должна пройти несколько последовательных стадий активации. Витамин D сначала преобразуется в активную форму посредством биотрансформаций, которая затем взаимодействует со специфическими рецепторами витамина D (VDR). Биотрансформация витамина D начинается в коже под воздействием ультрафиолетового облучения (УФО) и продолжается в печени и в почках. Проведен мета- анализ 51 исследования, в которых 28766 больных раком молочной железы и 22694 пациенток контрольной группы. Выполнен мета-анализ 21 проспективных исследований (9110 случаев рака молочной железы и 16244 контролей) взаимосвязи уровней 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови и риска рака молочной железы. Мета-анализ эффектов потребления витамина D включил данные 19 клинических исследований (n=14450). Мета-анализ эффектов высокого потребления витамина D (более 800 МЕ/сут) на профилактику рака молочной железы включил 11 исследований. Систематическое рассмотрение соответствующих белков проводилось с использованием современной технологии системно-биологического анализа - метода функциональных взаимосвязей. Выявлены более высокие уровни 25 (ОН) D были достоверно ассоциированы со снижением риска рака молочной железы (ОР 0,85; 95% ДИ 0,75-0,95). Моделирование дозаответ показало, что у женщин в постменопаузе риск рака молочной железы снижался на 12% при повышении уровней 25(ОН)D в плазме на каждые 5 нг/мл (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79-0,97). Дальнейшего снижения риска не наблюдалось при уровнях 25(ОН)D более 35 нг/мл. Мета-анализ эффектов витамина D показал, что в квартиле с самым высоким уровнем 25(ОН)D отмечено достоверное снижение риска рака молочной железы на 48% (ОР 0,52; 95% ДИ 0,40-0,68; P<0,00001). Анализ дозозависимых эффектов позволил установить, что потребление витамина D не менее 400 МЕ/сут, кальция более 600 мг/сут и уровни витамина в сыворотке более 30 нг/мл соответствовали наименьшему риску заболевания. Мета-анализ 11 исследований влияния уровней 25- гидроксивитамина D сыворотки на профилактику рака молочной железы показал, что уровни 25(ОН)D в самом высоком квартиле соответствовали снижению риска патологии на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,47-0,80). Уровни 25 (ОН) D в 47 нг/мл и более соответствовали снижению риска рака молочной железы на 50%. Самый высокий квартиль значений уровней 25 (ОН)D в крови был ассоциирован, что связано с 45% (ОР 0,55; 95% ДИ 0,38-0,80) снижением риска рака молочной железы. Мета-анализ влияния долговременного (от

2 до 7 лет) приема препаратов витамина D на смертность показал, что прием 400-833 МЕ/сут витамина D достоверно снижает смертность от рака, в среднем, на 12% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,78-0,98). Уровни 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови снижают риск заболеваемости раком и смертности. Систематический мета-анализ показал, что  
 5 повышение уровней 25 (ОН) D сыворотки на каждые 20 нг/мл приводил к снижению заболеваемости различными формами рака на 11% (ОР 0,89; 95% ДИ 0,81; 0,97; 5 исследований) и смертности на 17% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,71-0,96). Мета-анализ воздействия долгосрочного приема витамина D (более 3-х лет) на смертность включил данные 42 рандомизированных исследований. Терапия витамином D достоверно снижала  
 10 смертность, в среднем, на 6% (ОР 0,94; 95% ДИ 0,90-0,98). Короткие периоды приема витамина D (менее 3-х лет непрерывного приема) не имели достоверных ассоциаций со снижением смертности (ОР 1,04; 95% ДИ 0,971,12; P=0,1) Возможным вариантом для программы прогнозирования прогрессирования рака молочной железы, является определение уровня промежуточного метаболита витамина D 25(ОН)D в периферической  
 15 крови. Снижение показателя витамина D 25(ОН)D предшествует генерализации онкологического заболевания.

Технический результат предлагаемого способа заключается в повышении точности прогнозирования прогрессирования рака молочной железы путем определения промежуточного метаболита витамина D 25(ОН)D в венозной крови, проявляющееся  
 20 в снижении показателя промежуточного метаболита витамина D 25(ОН)D, предшествующий прогрессированию заболевания.

Сущность предлагаемого способа прогнозирования прогрессирования рака молочной железы заключается в снижении показателя метаболита витамина D 25(ОН)D в венозной крови перед прогрессированием рака молочной железы с последующей генерализацией  
 25 процесса. Снижение уровня промежуточного метаболита витамина D 25(ОН)D в сыворотке крови является прогностическим признаком прогрессирования РМЖ независимо от молекулярного подтипа опухоли и потребления витамина D.

На основании полученных данных были разработаны дополнительные критерии, позволяющие с высокой вероятностью прогнозировать прогрессирование рака молочной  
 30 железы. Так, при содержании промежуточного метаболита витамина D 25(ОН)D, равном или менее 18,9 нг/мл, диагностируется прогрессия заболевания. По результатам ROC-анализа чувствительность, специфичность и точность данного показателя составили 77,3; 100,0 соответственно. Площадь AUC -0,914 (фиг. 1 и фиг. 2).

Краткое описание фигур

35 Фиг. 1, 2 - кривая чувствительности и специфичности показателя содержания промежуточного метаболита витамина D 25(ОН)D в венозной крови у больных раком молочной железы (1) и женщин контрольной группы (0).

Клинический пример 1

Больная Е., 29 лет.

40 Диагноз: C50.0 - Рак левой молочной железы pT2N0M0 IIa стадия. Her2/neu3+ позитивный. Состояние после комплексного лечения от 11.2019 г.

Прогрессирование заболевания от 12.2019 г. Метастазы в легких.

Генерализация процесса от 03.2020 г. Метастазы костей, печени, головного мозга.

IV клиническая группа.

45 Патоморфологическое заключение №29905-09 от 12.2018 г. - инвазивный дольковый рак.

ИГХИ №68348-68651 от 12.2018 г. РЭ-отр; РП - отр; Her2/neu=3+; Ki67=80%.

В течение 6 месяцев больная Е. принимала холекальциферол по 10000 МЕ в сутки

(Кл. рекомендации Российской ассоциации эндокринологов от 10.2019 г.). Динамика изменений уровня метаболита витамина D 25 (ОН) в крови больной Е. представлены в таблице 1. Безрецидивный период составил - 1 месяц.

Vitamin D 25(ОН)	V1	V2	V3	Прогрессирование через:
	Исход знач.	через 6 мес	через 12 мес	
	ноябрь 2018г	май 2019г	ноябрь 2019г	декабрь 2019г
25(ОН)D нг/мл	29,35	31,77	18,9	1 мес.
	недостаточность	Адекватный уровень	дефицит	

#### Клинический пример 2

Больная А., 46 лет.

Диагноз: Рак правой молочной железы T1N0M0 I стадия. Трижды негативный. Состояние после комбинированного лечения (РМЭ справа + ДЛТ) от 2018 г.

Прогрессирование заболевания от 01.2019 г. - метастазы в головной мозг. Состояние после лучевой терапии.

Прогрессирование заболевания от 04.2019 г. Метастазы в печень, легкие, кости, правый надпочечник.

IV клиническая группа.

Патоморфологическое заключение №32378-390 от 05.2018 г. - инвазивный дольковый рак. В лимфатических узлах без опухолевого роста.

ИГХ №32374-77 от 05.2018 г. - РЭ - отриц.; РП-отриц.; Her2/neu=0; Ki67=90%.

В связи с адекватным уровнем витамина D, с целью профилактики назначен препарат холекальциферола в суточной дозе 5000 МЕ в течение 6 месяцев. С ноября 2018 г, определялся дефицит витамина D, был назначен холекальциферол по 10000 МЕ в сутки (Кл. рекомендации Российской ассоциации эндокринологов от 10.2019 г.). Безрецидивный период составил 1,5 месяца. Динамика изменений уровня метаболита витамина D 25 (ОН) в крови больной А. представлена в таблице 2.

Vitamin D	V1	V2	V3	Прогрессирование через:
	Исходное значение			
	июнь 2018г	ноябрь 2018г	май 2019г	апрель 2019
25(OH)D нг/мл	32,4	17,6	11,3	1,5 мес
	Адекватный уровень	Дефицит	Дефицит	

## Клинический пример 3

Большая Н., 48 лет.

Диагноз: Рак левой молочной железы T2N1M0 Пб ст. Люминальный В.

Состояние после комбинированного лечения от 04.2019 г (PPMS+ПХТ по схеме 6АС).

Прогрессирование заболевания от 12.2019 г. Метастазы в печени. IV клиническая группа.

Патоморфологическое заключение №35498-08 от 10.2018 г. папиллярный рак, в одном подмышечном л/узле метастаз опухоли. ИГХ №5443-8547 от 10.2018 г. РЭ-90%; РП - 100%; Her2/neu=2+; Ki67=30%.

FISH реакция - отрицательная.

Препараты, восполняющие дефицит витамина D не получала.

Безрецидивный период составил - 7 месяцев.

Динамика изменений уровня метаболита витамина D 25 (ОН) в крови больной Н. представлена в таблице 3.

Vitamin D	Исход значение	V2	V3	Прогрессир ование
	ноябрь 2018г	май 2019	ноябрь 2019	декабрь 2019г
25(OH)D нг/мл	24,52	22,34	16	7 мес
	Недостаточность	Недостаточн ость	Дефицит	

## (57) Формула изобретения

Способ прогнозирования прогрессирования рака молочной железы, включающий определение в периферической крови промежуточного метаболита витамина D 25(OH)D

и при значении его содержания в сыворотке крови  $\leq 18,9$  нг/мл прогнозирование прогрессирования заболевания.

5

10

15

20

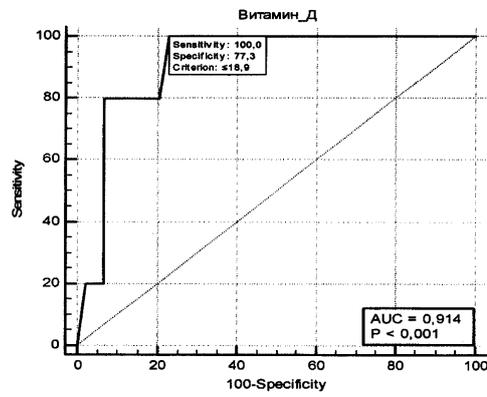
25

30

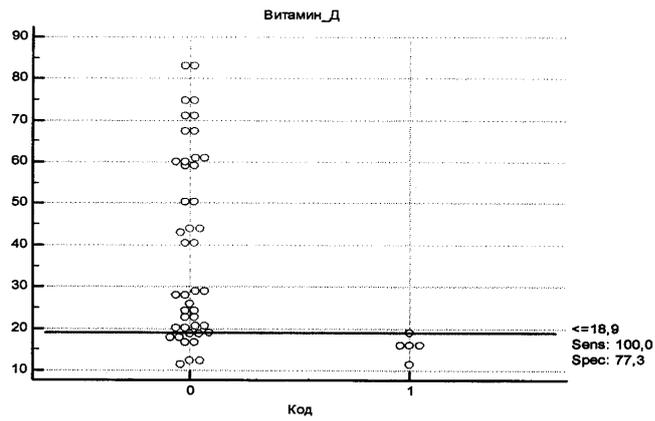
35

40

45



Фиг.1



Фиг.2