



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 112410

(13) U

(51) МПК

A61N 5/10 (2006.01)

G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 07710**

(22) Дата подання заявки: **12.07.2016**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **12.12.2016**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **12.12.2016, Бюл.№ 23**

(72) Винахідник(и):

**Карвасарська Віра Василівна (UA),
Мітряєва Наталія Андріївна (UA),
Старенький Віктор Петрович (UA),
Гребіник Лідія Володимирівна (UA),
Білозір Наталія Володимирівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
МЕДИЧНОЇ РАДІОЛОГІЇ ІМ. С.П.
ГРИГОР'ЄВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",
вул. Пушкінська, 82, м. Харків, 61024 (UA)**

**(54) СПОСІБ МОНІТОРИНГУ ЕФЕКТИВНОСТІ КОНФОРМНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ
НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІ**

(57) Реферат:

Спосіб моніторингу ефективності конформної променевої терапії недрібноклітинного раку легені шляхом опромінення в режимі стандартного фракціонування з визначенням рівня онкомаркера у крові хворого. Використовують комбінацію онкомаркерів з VEGF та ендостатину (ENS), визначають їх рівень у крові хворого до і через місяць після закінчення 1-го етапу ПТ. Потім обчислюють коефіцієнт співвідношення $K=VEGF/ENS$ та за його значенням вибирають режим другого етапу променевої терапії.

UA 112410 U

Спосіб належить до галузі медицини, а саме до радіаційної онкології, і може бути використаний для променевої терапії недрібноклітинного раку легені (НДРЛ).

Злоякісні пухлини легені займають перше місце у структурі онкологічних захворювань і є провідною причиною онкологічної смертності практично в усіх країнах світу.

5 Променева терапія (ПТ) залишається одним з основних локальних методів лікування хворих на місцево-поширені форми НДРЛ, неоперабельні через низькі функціональні показники органів і систем. Одним з найбільш розповсюджених є спосіб променевого лікування НДРЛ в режимі класичного фракціонування в дозі по 2 Гр в день до СОД 60-70 Гр. Але цей спосіб не враховує низьку радіочутливість НДРЛ, особливо на пізніх стадіях, тому ефективність лікування є

10 невисокою, зокрема п'ятирічна виживаність хворих становить не більше 3-9 % [1]. Підвищити ефективність лікування НДРЛ дозволило впровадження у клінічну практику сучасного обладнання для підготовки та проведення ПТ, а також комп'ютерних систем її планування [2].

15 Відомий спосіб моніторингу процесу лікування хворих на НДРЛ шляхом визначення регресії пухлини за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) [3].

Втім, за допомогою КТ визначити ступінь регресії пухлини можливо тільки в динаміці, завдяки отриманню кількох рентгенограм грудної клітки, що збільшує променеве навантаження на організм хворого. При цьому немає можливості визначити потенціал пухлини до рецидування та метастазування.

20 Одним із перспективних напрямків підвищення ефективності протипухлинної терапії є використання онкомаркерів для контролю променевого лікування та своєчасного прогнозування виникнення рецидивів та метастазів.

Найближчим до способу, що заявляється, за технічною суттю і досягнутим ефектом є спосіб моніторингу ефективності променевої терапії НДРЛ з використанням комбінації онкомаркерів енолази та церамідів. Його суть полягає у зміні режиму проведення ПТ залежно від значення коефіцієнта співвідношення (К) рівня онкомаркерів енолаза/цераміди до початку і в процесі опромінення. При коефіцієнті менше 10 сеанси ПТ продовжують проводити у режимі стандартного фракціонування, а коли коефіцієнт становить понад 10, застосовують

30 прискорений режим ПТ до СОД 76 Гр на фоні хіміомодифікації [4]. Проте, цей спосіб не дозволяє вибрати адекватний ступінь регресії пухлини режим ПТ, тому що не враховує гетерогенність морфологічної та гістологічної структури пухлини.

В основу корисної моделі поставлена задача створити спосіб моніторингу ефективності конформної променевої терапії НДРЛ, в якому визначення коефіцієнта співвідношення $K = \text{VEGF}/\text{ENS}$ під час проведення курсу ПТ дозволяє вибрати адекватний ступінь регресії

35 пухлини режим ПТ, що збільшує кількість хворих з регресією пухлини понад 30 %, внаслідок чого підвищується ефективність ПТ. Поставлену задачу вирішують таким чином: у відомому способі моніторингу ефективності конформної променевої терапії НДРЛ шляхом опромінення в режимі стандартного фракціонування з визначенням рівня онкомаркера у крові хворого, згідно з корисною моделлю, використовують комбінацію онкомаркерів з VEGF та ендостатину (ENS), визначають їх рівень у крові хворого до і через місяць після закінчення 1-го етапу ПТ, потім обчислюють коефіцієнт співвідношення $K = \text{VEGF}/\text{ENS}$ і при значенні $K > 65$ променеву терапію другого етапу проводять у прискореному режимі з опроміненням первинного осередку та зон регіонарного метастазування до СОД 50 із Гр з подальшим опроміненням первинного осередку до СОД 70 із Гр, а при значенні $K < 65$ ПТ проводять в режимі стандартного фракціонування з опроміненням лише

45 первинного осередку до СОД 60 Гр по 2 Гр 5 фракцій на тиждень. Відомо, що VEGF відіграє головну роль в ангиогенезі, тобто у процесі формування кровоносних судин, пов'язаному з прогресуванням злоякісних пухлин, а мікроангіогенез і кровообіг усередині пухлини характеризують її чутливість до терапевтичного впливу. Ендостатин відображає експресію антиангіогенного фактора росту пухлини. Отже, визначення співвідношення рівня VEGF/ENS у сироватці крові відображає баланс проангіогенного та антиангіогенного факторів росту пухлини після лікування та свідчить про її чутливість до променевої терапії.

Встановлення значення $K = \text{VEGF}/\text{ENS}$ до та після першого етапу ПТ дозволяє виявити чутливість пухлини до опромінення та своєчасно відкорегувати режим ПТ для підвищення її

55 ефективності. Спосіб моніторингу ефективності конформної ПТ НДРЛ, що заявляється, здійснювали таким чином. Спочатку проводили КТ обстеження хворого на НДРЛ (морфологічно підтверджений діагноз) із визначенням локалізації, розмірів і конфігурації пухлинних вогнищ. До початку ПТ та через місяць після закінчення 1-го етапу опромінення визначали рівень VEGF та ENS у хворого

в сироватці крові методом твердофазового імуноферментного аналізу зі стандартними наборами реактивів ЗАО "Вектор-Бест", Росія для VEGF та RnD Systems, United States для ENS. Дистанційну ПТ проводили на апараті Clinac 600 C. У зону опромінення входили первинний осередок та зони регіонарного метастазування. Режим фракціонування - стандартний до СОД 40 Гр (по 2 Гр 5 фракцій на тиждень) для першого етапу ПТ. Після визначення рівнів онкомаркерів обчислювали коефіцієнт $K=VEGF/ENS$, проводили чергове контрольне КТ обстеження хворого з визначенням розмірів пухлинних вогнищ. Після чого вибирали тактику подальшої ПТ. При значенні $K>65$ другий етап ПТ проводили у прискореному режимі з опроміненням первинного осередку та зон регіонарного метастазування 2 фракціями по 1,4 Гр з інтервалом 6 годин протягом 3 днів до СОД 50 ізо Гр з подальшим опроміненням первинного осередку 2 фракціями по 1,2 Гр з інтервалом 6 годин протягом 7 днів до СОД 70 ізо Гр, а при значенні $K<65$ другий етап ПТ продовжували проводити в режимі стандартного фракціонування з опроміненням лише первинного осередку до СОД 60 ізо Гр по 2 Гр 5 фракцій на тиждень.

Нижче наведено приклади конкретної реалізації способу, що заявляється.

Приклад 1. Хворий Р., 1958 р.н., іст. хв. № 94978, госпіталізований 02.04.2014 р. у відділення дистанційної, поєднаної променевої та комплексної терапії Державної установи "Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України" (ДУ ІМР НАМН). Хворому встановлено діагноз: рак верхньої частки правої легені T2N2M0 (периферична форма), стадія IIIA, 2-га клінічна група. Гістологічно (№ 367-72 від 10.04.14 р.) плоскоклітинний рак легені. 27.02.2014 р. хворому було проведено КТ обстеження, на якому у верхній частці правої легені визначено утворення розміром 62 × 60 мм об'ємом 216 см³, лімфовузли середостіння розміром 47 × 40 мм. При об'єктивному обстеженні: загальний стан - середньої тяжкості, зумовлений задишкою при незначному фізичному навантаженні, кашлем з мокротинням з домішками крові, слабкістю. Згідно зі способом, що заявляється, хворому перед проведенням ПТ визначали рівень онкомаркерів у сироватці крові: VEGF₁, який дорівнював 1082 пг/мл, ENS₁, який дорівнював 1,97 нг/мл. Коефіцієнт співвідношення $K=VEGF_1/ENS_1=1082/1,97=549$.

Далі хворому було проведено перший етап курсу дистанційної ПТ на зону середостіння та верхню частку правої легені на апараті Clinac 600 C. Режим опромінення - стандартне фракціонування до СОД 40 Гр по 2 Гр 5 фракцій на тиждень протягом місяця.

Через місяць після закінчення лікування у хворого визначали рівень онкомаркерів у сироватці крові: VEGF₂, який дорівнював 1209 пг/мл, ENS₂, який дорівнював 2,05 нг/мл. Коефіцієнт співвідношення $K=VEGF_2/ENS_2=1209/2,05=590$, тобто $K>65$.

Чергове КТ-обстеження показало у верхній частці правої легені утворення розміром 58×54 мм, об'ємом 156,6 см³, лімфовузли середостіння розміром 40 × 30 мм. Це свідчить про регресію пухлини на 5 %, тобто менше 30 %, що вимагає заміни режиму другого етапу курсу ПТ: опромінення первинного осередку та зон регіонарного метастазування (середостіння) 2 фракціями по 1,4 Гр з інтервалом 6 годин протягом 3 днів до СОД 50 ізо Гр з подальшим опроміненням первинного осередку 2 фракціями по 1,2 Гр з інтервалом 6 годин протягом 7 днів до СОД 70 ізо Гр. Через 3 місяці після закінчення курсу лікування при контрольному КТ-обстеженні виявлено у верхній частці правої легені зменшення пухлини до 44 × 42 мм об'ємом 78 см³, лімфовузли середостіння становлять 15 × 12 мм. Отже, регресія пухлини склала понад 30 %. Стан хворого задовільний, задишка зменшилась, кашель з мокротинням без слідів крові.

Приклад 2. Хворий Б., 1939 р.н., іст. хв. № 05073, госпіталізований 29.09.2014 р. у відділення дистанційної, поєднаної променевої та комплексної терапії Державної установи "Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України" (ДУ ІМР НАМН). Хворому встановлено діагноз: рак верхньої частки правої легені T2N1M0 (периферична форма) стадія IIIA, 2-га клінічна група. Гістологічно (№ 10642 від 25.07.2014 р.) плоскоклітинний рак легені. При проведенні первинного КТ обстеження від 19.06.2014 р. в S1 правої легені було визначено утворення розміром 40 × 44 мм, об'ємом 70,4 см³, одиночні паратрахеальні лімфовузли розміром 10 × 12мм. При об'єктивному обстеженні хворого: загальний стан - відносно задовільний, присутня слабкість, кашель зі слизовим мокротинням.

Згідно зі способом, що заявляється, хворому перед проведенням ПТ визначали рівень онкомаркерів у сироватці крові: VEGF₁, який дорівнював 332 пг/мл, ENS₁, який дорівнював 5,2 нг/мл. Коефіцієнт співвідношення $K=VEGF_1/ENS_1=332/5,2=64$.

Перший етап курсу ПТ проведено на зону верхньої частки правої легені і середостіння на апараті Clinac 600C. Режим опромінення - стандартне фракціонування до СОД 40 Гр по 2 Гр 5 фракцій на тиждень протягом місяця.

Через місяць після початку лікування у хворого визначали рівень онкомаркерів у сироватці крові: VEGF₂, який дорівнював 180 пг/мл, ENS2, який дорівнював 4,83 нг/мл. Коефіцієнт співвідношення $K = \text{VEGF}_2 / \text{ENS}_2 = 180 / 4,83 = 37$ тобто $K < 65$.

Чергове КТ-обстеження показало у верхній частці правої легені утворення розміром 18×24 мм, об'ємом 8,6 см³, паратрахеальні лімфовузли розміром 8×10 мм. Це свідчить про регресію пухлини більш ніж на 30 %, що дає можливість продовження другого етапу курсу ПТ у вигляді опромінення первинного осередку в режимі стандартного фракціонування опроміненням лише первинного осередку до СОД 60 Гр по 2 Гр 5 фракцій на тиждень.

Після закінчення курсу лікування контрольне КТ-обстеження через 3 місяці виявило зменшення пухлини у верхній частці правої легені до 15 × 15 мм об'ємом 3,4 см³, паратрахеальних лімфовузлів до 8 × 10 мм, тобто регресія пухлини становить більше 30 %. Стан хворого покращився: кашель зменшився.

Згідно зі способом, що заявляється, пройшли лікування 33 хворих, з них у 31 після контрольного КТ-обстеження через 3 місяці регресія пухлини становила понад 30 %, у 2 - менше 30 %. Загальну характеристику результатів моніторингу лікування наведено у таблиці.

Таблиця

Характеристика результатів лікування хворих на НДРЛ

Значення коефіцієнта $K = \text{VEGF} / \text{ENS}$	Група хворих, n	Ступінь регресії пухлини, %	Безпосередні результати лікування
$K > 65$	15	менше 30	У 13 хворих ступінь регресії більше 30 %, а у 2 - менше 30 %
$K < 65$	18	більше 30	У всіх хворих ступінь регресії більше 30 %

З таблиці видно, що проведення моніторингу лікування хворих із використанням співвідношення маркерів VEGF та ENS у процесі проведення ПТ, дозволило, залежно від їх значення, поділити хворих на 2 групи:

- при $K < 65$ - з регресією пухлини більше 30 % у всіх 18 хворих;
- при $K > 65$ - з регресією пухлини менше 30 % у 2 хворих та регресією пухлини понад 30 % у 13 хворих.

Таким чином, використання способу моніторингу ефективності конформної променевої терапії НДРЛ, що заявляється, дало можливість:

- вибрати адекватний ступеню регресії пухлини режим ПТ НДРЛ;
- збільшити кількість хворих із регресією пухлини вище 30 %, внаслідок чого підвищити ефективність променевої терапії.

Джерела інформації:

1. Немкова Е.В. Химиолучевое лечение неоперабельного немелкоклеточного рака легкого / Е.В. Немкова, В.В. Мусс // Вопросы онкологии. - 2008. - Т. 54, № 1. - С. 78-81.
2. Повышение эффективности лучевой терапии рака легкого: клинические и экономические проблемы / А.Г. Золотков, Ю.С. Мардынский, И.А. Гулидов и др. // Радиология - практика. - 2008. - № 3. - С. 16-20.
3. Хоружик С.А. Рентгеновская компьютерная томография в оценке эффективности лучевой терапии рака легкого: автореф. дис.... канд. мед. наук.: 14.00.19 "Лучевая диагностика, лучевая терапия". - Минск, 2006. - 18 с.
4. Пат. 21270 Україна, МПК А61N 5/10. Спосіб моніторингу ефективності радіохемотерапії раку легені / Старенький В.П. (UA), Мітряєва Н.А. (UA), Бакай Т.С. (UA); заявник і патентовласник ДУ "Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України" (UA). - № u200608429; заявл. 27.07.2006; опубл. 15.03.2007, Бюл. № 3.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб моніторингу ефективності конформної променевої терапії недрібноклітинного раку легені шляхом опромінення в режимі стандартного фракціонування з визначенням рівня онкомаркера у крові хворого, який **відрізняється** тим, що використовують комбінацію онкомаркерів з VEGF та ендостатину (ENS), визначають їх рівень у крові хворого до і через місяць після закінчення 1-го етапу ПТ, потім обчислюють коефіцієнт співвідношення $K = \text{VEGF} / \text{ENS}$ та за його значенням вибирають режим другого етапу променевої терапії.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що при значенні $K > 65$ променеву терапію другого етапу проводять у прискореному режимі з опроміненням первинного осередку та зон регіонарного метастазування до СОД 50 ізо Гр з подальшим опроміненням первинного осередку до СОД 70 ізо Гр, а при значенні $K < 65$ променеву терапію проводять в режимі стандартного фракціонування з опроміненням лише первинного осередку до СОД 60 Гр по 2 Гр 5 фракцій на тиждень.
- 5

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601