



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **68427**

(13) **U**

(51) МПК

A61N 5/10 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2011 10603**

(22) Дата подання заявки: **02.09.2011**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **26.03.2012**

(46) Публікація відомостей **26.03.2012, Бюл.№ 6**
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Старенький Віктор Петрович (UA),
Мітряєва Наталія Андріївна (UA),
Білозор Наталія Володимирівна (UA),
Тарасова Оксана Миколаївна (UA)**

(73) Власник(и):

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

(54) СПОСІБ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІ

(57) Реферат:

Спосіб променевої терапії недрібноклітинного раку легені включає опромінювання в режимі стандартного фракціонування первинного осередку та зони регіонарного метастазування. Режим променевої терапії вибирають за результатом визначення рівня онкомаркера CYFRA 21-1, який визначають у крові хворого до лікування (CYFRA₁) та через два тижні після опромінення (CYFRA₂). Обчислюють коефіцієнт співвідношення $K = CYFRA_2 / CYFRA_1$, залежно від значення якого вибирають режим променевої терапії.

UA 68427 U

Корисна модель належить до медицини, а саме радіаційної онкології, і може бути використана для лікування недрібноклітинного раку легені (НДРЛ).

Променева терапія (ПТ) залишається одним з основних локальних методів лікування хворих з місцево-поширеними формами НДРЛ, неоперабельних через низькі функціональні показники органів і систем.

У медичній практиці застосовується багато різноманітних способів лікування раку легені за допомогою ПТ. Одним з найбільш розповсюджених є спосіб променевого лікування НДРЛ в режимі класичного фракціонування в дозі по 2 Гр в день для СОД 70 Гр. Але цей спосіб не враховує низьку радіочутливість НДРЛ, особливо на пізніх стадіях, тому ефективність лікування є невисокою, зокрема, п'ятирічна виживаність хворих становить не більше 3-9 % [1].

Підвищити ефективність лікування НДРЛ дозволило використання різноманітних способів радіомодифікації (нетрадиційне фракціонування, гіпербарична оксигенація, радіосенсибілізація), які дали можливість збільшити безрецидивний період до 5-6 місяців при задовільних показниках резорбції пухлини [2]. Але, незважаючи на всі свої позитивні риси, відомі способи лікування при НДРЛ мають загальний недолік: вибір режимів ПТ у протипухлинному лікуванні не є відносно адекватним стану пухлинного процесу та радіорезистентності пухлини.

Основним напрямком сучасних досліджень щодо підвищення ефективності ПТ є використання патогенетично обґрунтованих способів лікування з урахуванням індивідуальних особливостей перебігу захворювання. Одним із таких напрямків підвищення ефективності протипухлинної терапії є використання онкомаркерів для контролю радикальності лікування.

Відомий спосіб променевої терапії НДРЛ з використанням комбінації онкомаркерів енолази та церамідів, який є найближчим до пропонованого способу за технічною суттю та одержуванням ефектом, полягає у зміні режиму проведення променевої терапії, залежно від значення коефіцієнта (К) співвідношення вмісту онкомаркерів енолаза/цераміди, до початку і в процесі опромінення, де при значенні $K > 10$ застосовують прискорений режим ПТ до сумарної осередкової дози (СОД) 76 Гр на фоні хемомодифікації [3].

Втім цей спосіб не дозволяє вибрати адекватний перебігу хвороби режим опромінення тому, що на збільшення рівня онкомаркерів впливає опромінення, а також біологічний стан мембран пухлинних клітин, стан здорових тканин, що не дозволяє забезпечити високу ефективність лікування.

В основу корисної моделі поставлено задачу створити такий спосіб променевої терапії НДРЛ, у якому вибір режиму ПТ залежить від значення коефіцієнта співвідношення $K = CYFRA_2 / CYFRA_1$, який дозволяє забезпечити адекватний режим променевої терапії, збільшити тривалість безрецидивного життя хворих і виживаність протягом року та забезпечити високу ефективність радіотерапії.

Поставлена задача вирішується таким чином: у відомому способі променевої терапії НДРЛ шляхом опромінювання первинного осередку та зон регіонарного метастазування і визначення рівня онкомаркера в крові хворого, згідно з корисною моделлю, використовують онкомаркер CYFRA 21-1, визначають його рівень у крові хворого до лікування ($CYFRA_1$) та через 2 тижні після опромінювання ($CYFRA_2$), обчислюють коефіцієнт співвідношення $K = CYFRA_2 / CYFRA_1$, та при значенні його менше 0,5 ($K < 0,5$) ПТ проводять у режимі стандартного фракціонування, а при значенні $K > 0,5$ - у режимі прискореного фракціонування з ескалацією дози: 2 фракції по 1,1 Гр з інтервалом 6 годин протягом 4 тижнів і далі 2 фракції по 1,8 Гр протягом 5 днів до СОД 70 Гр.

Онкомаркер CYFRA 21-1 безпосередньо реагує на вплив випромінювання. Визначення його рівня в сироватці крові відображує стан проліферативної активності пухлинних клітин.

Встановлення рівня CYFRA 21-1 до лікування та після опромінення дозволяє оцінити чутливість пухлини до опромінення. Тому коефіцієнт $K = CYFRA_2 / CYFRA_1$ корелює зі ступенем регресії пухлини (дані табл. 1). Якщо $K < 0,5$, пухлина радіочутлива і променеве лікування традиційним фракціонуванням дози опромінення є достатнім для досягнення необхідного лікувального ефекту, якщо $K > 0,5$, і пухлина має низьку радіочутливість, необхідним є застосування прискорен

ого режиму опромінення.

Таблиця 1

Рівень CYFRA 21-1 та значення коефіцієнта хворих НДРЛ в динаміці співвідношення у протипухлинної терапії

Група хворих	Рівень CYFRA 21-1		$K = CYFRA_2 / CYFRA_1$,
	до лікування CYFRA, нг/мл	після опромінювання CYFRA ₂ , нг/мл	
Хворі з повною регресією первинного осередку або більше 50 %, n=11	6,55±1,94	2,83 ± 1,28	0,43
Хворі з повною регресією первинного осередку менше 50 %, n=14	5,5±1,9	3,27±1,31	0,59

Використання всієї сукупності суттєвих ознак є необхідним і достатнім для забезпечення ефективності способу, що вказує на адекватний тяжкості перебігу захворювання вибір режимів променевої терапії. У табл. 2 наведено характеристики онкомаркерів для оцінки ефективності лікування НДР, використання коефіцієнта співвідношення $K = CYFRA_2 / CYFRA_1$ для радіотерапії дозволяє підвищити чутливість і специфічність оцінки ефективності лікування НДРЛ.

Таблиця 2

Характеристика онкомаркерів

Онкомаркер	Чутливість, %	Специфічність, %
Коефіцієнт енолаза/цераміди	81±11	90±8
$K = CYFRA_2 / CYFRA_1$	92±11	98 ± 10

Спосіб радіотерапії, що заявляється, здійснюється таким чином.

Дистанційну гамма-терапію хворих на НДРЛ проводили на установці РОКУС-АМ із джерелом опромінення 60-Со (0д = 1,25 мев). У зону опромінення входили: первинний осередок, середостіння, обидва корені, надключичні лімфовузли. Сумарна доза опромінення становила 70 Гр, режим фракціонування - стандартний (по 2 Гр 5 фракцій на тиждень). Для визначення рівня CYFRA 21-1 використовували імунохімічний метод з люмінесцентною детекцією.

Рівень CYFRA 21-1 у крові хворого визначали перед опромінюванням CYFRA і через 2 тижні після початку курсу опромінення CYFRA₂. Потім обчислювали коефіцієнт співвідношення $K = CYFRA_2 / CYFRA_1$. При значенні $K < 0,5$ променеву терапію продовжували проводити у режимі стандартного фракціонування, а при значенні $K > 0,5$ - у режимі прискореного фракціонування з ескалацією дози: 2 фракції по 1,1 Гр з інтервалом 6 годин протягом 4 тижнів і далі 2 фракції по 1,8 Гр протягом 5 днів до СОД 70 Гр.

Нижче наведено приклади конкретної реалізації способу, що заявляється.

Приклад 1. Хворого Ч., 57 років (іст.хв. № 66507), було госпіталізовано у відділення променевої терапії ДУ "Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України" 01. 11. 2009 р. Клінічний діагноз: неоперабельний НДРЛ правої легені T₃N₀M₀ (центральна форма). При фібробронхоскопії 05.11.2009 р. проведено пункцію, в результаті якої встановлено гістологічний варіант пухлини - низькодиференційовна аденокарцинома.

Променеву терапію, згідно зі способом, що заявляється, розпочато 16. 11. 2009 р. ПТ проводили у режимі стандартного фракціонування в дозі по 2 Гр в день до СОД 70 Гр. До об'єму опромінення включали патологічний осередок, зони регіонарного метастазування, а також над/підключичні лімфатичні вузли з обох боків. Виразених ускладнень під час лікування не спостерігалось. До початку лікування визначили рівень CYFRA₁ у крові хворого, який склав 5,97 нг/мл. Через 2 тижні після початку курсу опромінення рівень CYFRA₂ був 2,72 нг/мл, а коефіцієнт співвідношення $K = CYFRA_2 / CYFRA_1 = 2,72/5,97 = 0,460,5$, що свідчило про

ефективність ПТ у вибраному режимі. Отже променеве лікування було продовжено в режимі стандартного фракціонування. При рентгенологічному контролі після терапії встановлено, що пухлина зменшилася більше ніж на 50 %. При контрольному дослідженні через 17 місяців після закінчення лікування даних щодо рецидивування та наявності віддалених метастазів не виявлено.

Приклад 2. Хворого К., 61 рік (іст. хв. № 54255), госпіталізували до відділення променевої терапії ДУ "Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України" 12.10.2010р. Клінічний діагноз: неоперабельний НДРЛ правої легені $T_3N_1M_0$ (периферична форма). Трансторакальну біопсію проведено 17.10.2010 р. У результаті встановлено гістологічний тип пухлини - аденокарцинома помірного ступеня диференціювання.

Згідно зі способом, що заявляється, до початку лікування визначили рівень $CYFRA_1$ у крові хворого, який склав 7,05 нг/мл. Починаючи з 02.11.2010 р. розпочато ПТ, яку проводили у режимі стандартного фракціонування (2 Гр 5 фракцій на тиждень). На перший етап запланована доза 65 Гр на патологічний осередок та 40 Гр на зони регіонарного метастазування разом з над/підключичними лімфовузлами справа і зліва. Через 2 тижні після початку курсу опромінення рівень $CYFRA_2$ дорівнював 6,99 нг/мл, тобто коефіцієнт співвідношення $K = CYFRA_2 / CYFRA_1 = 6,99/7,05 = 0,99 > 0,5$. Тобто пухлина виявилась радіорезистентною до даного режиму опромінення. Далі променеве лікування продовжували в прискореному режимі фракціонування з ескалацією дози: 2 фракції по 1,1 Гр з інтервалом 6 годин протягом 4 тижнів і далі 2 фракції по 1,8 Гр протягом 5 днів до СОД 70 Гр. Після лікування клініко-рентгенологічне обстеження показало, що первинний осередок зменшився більше ніж на 50 %, тривалість безрецидивного періоду склала 16 міс.

Порівняльний аналіз результатів лікування НДРЛ з використанням заявленого способу і способу-прототипу наведений у табл. 3.

Таблиця 3

Характеристика результатів лікування хворих на НДРЛ

Результати лікування визначали	Тривалість без рецидивного періоду	Вживаність протягом року, %
За $K = \text{енолаза/цераміди}$	12 міс.	81
За $K = CYFRA_2 / CYFRA_1$	16,6 міс.	95

Таким чином, використання способу променевої терапії недрібноклітинного раку легені дозволить збільшити тривалість безрецидивного лікування на 5 міс. та виживаність хворих протягом року - на 14 %.

Джерела інформації:

1. Немкова Е. В. Химиолучевое лечение неоперабельного немелкоклеточного рака лёгкого / Е. В. Немкова, В. Ф. Мусс // Вопр. онкологии. - 2008. - Т. 54. - № 1. - С. 78-81.

2. Голдобенко Г. В. Современные подходы к использованию лучевой терапии у больных немелкоклеточным раком лёгкого / Г. В. Голдобенко, С. В. Канаев // Вопр. онкологии. - 1998. - Т. 44. - № 5. - С. 623-628.

3. Пат. № 21270 UA, МПК⁷ A61N 5/10. Спосіб моніторингу ефективності радіохемотерапії раку легень / Старенький В.П. (UA), Мітряєва Н. А. (UA), Бакай Т. С. (UA); заявник і патентовласник ІМР АМНУ (UA). - № у 200608429; заявл. 27. 07. 2006; опубл. 15. 03. 2007.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб променевої терапії недрібноклітинного раку легені, що включає опромінювання в режимі стандартного фракціонування первинного осередку та зони регіонарного метастазування, який **відрізняється** тим, що режим променевої терапії вибирають за результатом визначення рівня онкомаркера $CYFRA_{21-1}$, який визначають у крові хворого до лікування ($CYFRA_1$) та через два тижні після опромінення ($CYFRA_2$), потім обчислюють коефіцієнт співвідношення $K = CYFRA_2 / CYFRA_1$, залежно від значення якого вибирають режим променевої терапії.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що при значенні $K < 0,5$ променеву терапію продовжують проводити у режимі стандартного фракціонування.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що при значенні $K > 0,5$ променеву терапію продовжують виконувати в режимі прискореного фракціонування з ескалацією дози: 2 фракції

по 1,1 Гр з інтервалом 6 годин протягом 4 тижнів і далі 2 фракції по 1,8 Гр протягом 5 днів до СОД 70 Гр.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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