



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 89582

(13) U

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 13857**

(22) Дата подання заявки: **29.11.2013**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.04.2014**

(46) Публікація відомостей **25.04.2014, Бюл.№ 8**
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Вінніков Володимир Анатолійович (UA),
Мазник Наталія Олександрівна (UA),
Свинаренко Андрій Вікторович (UA),
Безугла Вікторія Сергіївна (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 ПРОГНОСТИЧНОЇ ОЦІНКИ ТЯЖКОСТІ ПРОМЕНЕВИХ РЕАКЦІЙ ШКІРИ ЗА ЦИТОГЕНЕТИЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

(57) Реферат:

Спосіб прогностичної оцінки тяжкості променеви реакцій шкіри за цитогенетичними показниками у хворих на рак грудної залози включає послідовні цитогенетичні обстеження протягом курсу дистанційної променевої терапії. Проводять хромосомний аналіз короточасної культури лімфоцитів периферичної крові, визначають цитогенетичні показники та показники катамнезу, за якими обчислюють ступінь епідерміту (СЕ) за формулою:

$$CE = -1,133 + C_1 \times X_1 + C_2 \times X_2 + C_3 \times X_3 + C_4 \times X_4 + C_5 \times X_5 + C_6 \times X_6 + C_7 \times X_7 + C_8 \times X_8 + C_9 \times X_9 + C_{10} \times X_{10} + C_{11} \times X_{11} + C_{12} \times X_{12} + C_{13} \times X_{13} + C_{14} \times X_{14},$$

де C_1 - C_{14} - коефіцієнти лінійної регресії;

X_1 - X_8 - показники катамнезу;

X_9 - X_{12} - інтенсивність індукції цитогенетичних пошкоджень;

X_{13} - X_{14} - динаміка змін інтенсивності індукції цитогенетичних пошкоджень.

За отриманим значенням ступеня епідерміту I або II, або III оцінюють тяжкість очікуваної променевої реакції шкіри у хворої на рак грудної залози.

UA 89582 U

Спосіб належить до радіобіології та онкорадіології і може бути використаний при прогнозуванні виникнення радіаційного епідерміту під час і в ранні терміни після променевого лікування хворих на рак грудної залози (РГЗ).

Питання ефективного лікування РГЗ відносять до найважливіших проблем охорони здоров'я. При клінічному лікуванні РГЗ рекомендують обов'язкове застосування променевої терапії (ПТ) після оперативного втручання. Але ПТ, крім підвищення ефективності лікування, одночасно може призводити до розвитку променевих реакцій та ушкоджень шкіри і підшкірної клітковини. Ранні променеві реакції виникають у процесі ПТ або в перші 3 місяці після радіаційного впливу.

Променеві реакції шкіри за тяжкістю поділяють на три ступені [1]:

I ступінь - еритема;

II ступінь - сухий епідерміт;

III ступінь - вологий епідерміт.

Характер та особливості клінічних проявів променевих реакцій визначаються індивідуальною радіочутливістю хворого, його віком та станом, розміром пухлини, разовою і сумарною дозою та ін. При цьому виникнення ранніх променевих реакцій у 20 % хворих призводить до появи променевих ушкоджень. Відомо, що їх прояв та ступінь тяжкості істотно варіюють при одній і тій самій дозі опромінення і залежать від генетичних факторів.

Відомий спосіб оцінки змін цитогенетичних показників лімфоцитів крові людини під час променевої терапії шляхом побудови емпіричних кривих "доза-ефект" за рівнем хромосомних пошкоджень на різних етапах променевої терапії [2].

Проте, цей спосіб призначений для біодозиметричної інтерпретації результатів цитогенетичних пошкоджень в залежності від дози опромінення і він не дає можливості оцінювати променеві ураження шкіри, а тим більше прогнозувати ймовірність їх виникнення.

Відомий також спосіб ретроспективної оцінки ступеня гострої променевої хвороби шляхом визначення цитогенетичних показників лімфоцитів крові і спектра радіаційно-індукованих аберацій хромосом [3]. Проте, цей спосіб дозволяє ретроспективно оцінити лише характер цитогенетичних пошкоджень і не дає можливості здійснювати прогнозування виникнення променевих пошкоджень при дистанційному опроміненні онкологічних хворих.

Найближчим до способу, що пропонується, за технічною суттю та ефектом, який досягається, є спосіб оцінки тяжкості променевих реакцій у хворих на рак грудної залози шляхом цитогенетичного обстеження протягом курсу променевої терапії, визначення напрямків динаміки споріднених цитогенетичних показників, на основі яких оцінюють інтенсивність променевого ураження геному лімфоцитів крові [4]. Проте, за даним способом не можливо прогнозувати виникнення променевих пошкоджень шкіри (епідерміту) внаслідок значної варіабельності врахованих цитогенетичних показників у хворого при ідентичній локалізації пухлини та відсутності прямої кореляції між цитогенетичними пошкодженнями та гострими ефектами ПТ у шкірі.

В основу корисної моделі поставлено задачу створити такий спосіб прогностичної оцінки тяжкості променевих реакцій шкіри у хворих на РГЗ, в якому оцінка цитогенетичних показників та показників катамнезу протягом курсу дистанційної променевої терапії і визначення ступеня епідерміту за формулою множинної лінійної регресії (МЛР) дозволить прогнозувати ймовірність виникнення променевого епідерміту у хворого та підвищити ефективність лікування.

Поставлена задача вирішують таким чином, у відомому способі оцінки цитогенетичних пошкоджень під час проведення променевої терапії, що включає послідовні цитогенетичні обстеження протягом курсу дистанційної променевої терапії, згідно з корисною моделлю, проводять хромосомний аналіз короточасної культури лімфоцитів периферичної крові, визначають цитогенетичні показники та показники катамнезу, за якими обчислюють ступінь епідерміту (СЕ) за формулою

$$CE = -1,133 + C_1 \times X_1 + C_2 \times X_2 + C_3 \times X_3 + C_4 \times X_4 + C_5 \times X_5 + C_6 \times X_6 + C_7 \times X_7 + C_8 \times X_8 + C_9 \times X_9 + C_{10} \times X_{10} + C_{11} \times X_{11} + C_{12} \times X_{12} + C_{13} \times X_{13} + C_{14} \times X_{14},$$

де C_1 - C_{14} - коефіцієнти лінійної регресії;

X_1 - X_8 - показники катамнезу;

X_9 - X_{12} - інтенсивність індукції цитогенетичних пошкоджень;

X_{13} - X_{14} - динаміка змін інтенсивності індукції цитогенетичних пошкоджень,

та за отриманим значенням ступеня епідерміту I або II, або III оцінюють тяжкість очікуваної променевої реакції шкіри у хворої на рак грудної залози.

Спосіб, що заявляється, здійснюється таким чином. Цитогенетичне дослідження виконують за класичним методом аналізу короточасної культури лімфоцитів периферичної крові [5].

Протягом курсу променевої терапії проводять два або більше послідовних цитогенетичних обстеження: до ПТ, в першій та другій половині курсу ПТ.

Визначають цитогенетичні показники та показники катамнезу, які повинні відповідати певному інтервалу значень (таблиця). Ця умова є необхідною для обчислення ступеня променевого епідерміту за формулою МЛР

$$CE = -1,133 + C_1 \times X_1 + C_2 \times X_2 + C_3 \times X_3 + C_4 \times X_4 + C_5 \times X_5 + C_6 \times X_6 + C_7 \times X_7 + C_8 \times X_8 + C_9 \times X_9 + C_{10} \times X_{10} + C_{11} \times X_{11} + C_{12} \times X_{12} + C_{13} \times X_{13} + C_{14} \times X_{14}.$$

Для визначення ступеня променевого епідерміту при дистанційній гамма-терапії РГЗ відповідні цитогенетичні показники та їх коефіцієнти наведено в таблиці.

X_n		Інтервал значень X_n	C_n
X_0	Константа	немає	-1,133
X_1	Кількість сеансів променевої терапії на поле грудної залози	0-32	0,025
X_2	Кількість сеансів променевої терапії на поле підпахвинних лімфовузлів	0-30	0,010
X_3	Кількість сеансів променевої терапії на поле парастернальних і надключичних лімфовузлів	18-22	0,065
X_4	Вік, років	31-77	-0,008
X_5	Розмір пухлини, см (за TNM)	1-4	0,457
X_6	Уражені лімфовузли (за TNM)	0-2	0,582
X_7	Пухлина в лівій залозі	Так=1/ні=0	0,202
X_8	Хірургічне втручання	Ні=1 /так=0	-1,145
X_9	$\hat{Y} \text{ A } X_{c_{unst}}$	0,0005-0,0202	-6,818
X_{10}	$\hat{Y} \text{ Ппл}_{6/a} + \text{Ерп}$	-0,0107-0,0515	1,451
X_{11}	$\hat{Y} \text{ Диц+ЦК фр} / \text{Кл A } X_{c_{unst}}$	0-0,37	7,385
X_{12}	$\hat{Y} \text{ Кл}_{ACs_{max}}$	0,02-0,67	-3,640
X_{13}	$\Delta \hat{Y} \text{ Диц+ЦК фр}$	-0,0122-0,0033	-64,761
X_{14}	$\Delta \hat{Y} \text{ A } X_t$	-0,0283-0,0550	23,204

Примітки:

1. X_n - перемінна МЛР за даним параметром.
2. C_n - значення коефіцієнта для параметра X_n .
3. TNM - класифікація Tumor, Nodes, Metastases.
4. $A X_{c_{unst}}$ - нестабільні індуковані аберації хромосомного типу (сума дицентриків і кілець із супутнім фрагментом і вільних ацентричних фрагментів).
5. $\text{Ппл}_{6/a} + \text{Ерп}$ - поліплоїдні клітини без аберацій та ендореєлікації.
6. Диц+ЦК фр - дицентрики і кільцеві хромосоми із супутнім фрагментом.
7. Диц+ЦК фр / Кл $A X_{c_{unst}}$ - середній вихід дицентриків і кільцевих хромосом із супутнім фрагментом на клітину із нестабільними індукованими абераціями хромосомного типу.
8. $\text{Кл}_{ACs_{max}}$ - максимальна кількість нестабільних індукованих аберацій хромосомного типу в одній клітині.
9. $A X_t$ - аберації хроматидного типу.
10. \hat{Y} - інтенсивність індукції цитогенетичних пошкоджень під час променевої терапії.
11. $\Delta \hat{Y}$ - зміни інтенсивності індукції цитогенетичних пошкоджень між серединою і кінцем курсу променевої терапії (арифметична різниця між значеннями \hat{Y} в кінці і середині курсу ПТ).

Тобто ступінь променевого епідерміту при дистанційній гамма-терапії РГЗ обчислюють з урахуванням значень C_n , що наведено у таблиці, за формулою

$$CE = -1,133 + 0,025 \times X_1 + 0,010 \times X_2 + 0,065 \times X_3 + 0,008 \times X_4 + 0,457 \times X_5 + 0,582 \times X_6 + 0,202 \times X_7 + 1,145 \times X_8 + 6,818 \times X_9 + 1,451 \times X_{10} + 7,385 \times X_{11} + 3,640 \times X_{12} + 64,76 \times X_{13} + 23,204 \times X_{14}.$$

Нижче наведено конкретні приклади використання способу, що заявляється.

Приклад 1. Хвора С., № 1 ст. хв. 21407, катанестичні показники: вік 58 років, рак грудної залози $T_4N_2M_0$; пухлинне ураження - у лівій залозі; хірургічне втручання до опромінення - не проводилося; променева терапія - дистанційне гамма-опромінення на апараті РОКУС АМ за радикальною програмою; опромінення поля грудної залози - 32 сеанси (сумарна осередкова доза 64,6 Гр), опромінення поля пахвових лімфовузлів - 24 сеанси (сумарна осередкова доза 48,5 Гр), опромінення поля парастернальних і надключичних лімфовузлів - 20 сеансів (сумарна осередкова доза 40 Гр). Цитогенетичне обстеження проведено до лікування, після 19 сеансів променевої терапії на всі поля та наприкінці лікування - після 27 сеансів опромінення поля

грудної залози, 24 сеанси опромінення поля пахвових і 20 сеансів опромінення поля парастернальних і надключичних лімфовузлів.

Для отримання цитогенетичних показників виконують класичний хромосомний аналіз короткочасної культури лімфоцитів периферичної крові. Цитогенетичні показники до променевої терапії, в середині та в кінці курсу опромінення, відповідно, становили: частота Диц+ЦК фр - 0,0133, 0,1324 і 0,0945 на клітину; частота А Хс_{unst} - 0,0400, 0,2432 і 0,1693 на клітину; частота Кл А Хс_{unst} - 0,0400, 0,1946 і 0,1339 на клітину; Кл_{ACs_max} - 1, 5 і 3; частота А Хт - 0,0054 і 0,0197 на клітину; частота Ппл_{6/a} + Ерп - 0, 0 і 0,0039 на клітину.

Виходячи з наведених вище даних, катamnестичні і цитогенетичні параметри МЛР в кінці лікування становили: $X_1=32$; $X_2=24$; $X_3=20$; $X_4=58$; $X_5=4$; $X_6=2$; $X_7=1$; $X_8=1$; $X_9=\dot{Y}$ А Хс_{unst}=0,0018; $X_{10} = \dot{Y}$ Ппл_{6/a} + Ерп = 0,0039; $X_{11} = \dot{Y}$ Диц+ЦКфр / Кл А Хс_{unst} = 0,0122; $X_{12} = \dot{Y}$ Кл_{ACs_max} = 0,0423; $X_{13} = \Delta\dot{Y}$ Диц+ЦК фр = -0,00095; $X_{14} = \Delta\dot{Y}$ А Хт = 0,0143.

Усі катamnестичні і цитогенетичні параметри у даної хворої вкладаються в допустимий інтервал значень, що уможливорює обчислення очікуваного ступеня епідерміту за зазначеною МЛР згідно з формулою

$$CE = -1,133 + 0,025 \times X_1 + 0,010 \times X_2 + 0,065 \times X_3 + 0,008 \times X_4 + 0,457 \times X_5 + 0,582 \times X_6 + 0,202 \times X_7 + 1,145 \times X_8 + 6,818 \times X_9 + 1,451 \times X_{10} + 7,385 \times X_{11} + 3,640 \times X_{12} + 64,76 \times X_{13} + 23,204 \times X_{14} = -1,133 + 0,800 + 0,240 + 1,300 - 0,464 + 1,828 + 1,164 + 0,202 - 1,145 - 0,012 + 0,006 + 0,090 - 0,154 + 0,062 + 0,332 = 3,116 \approx 3.$$

Таким чином, прогностична оцінка дозволила встановити розвиток III ступеня епідерміту - вологий епідерміт, що відповідає реальній клінічній картині променевого епідерміту, яка спостерігалась у хворої по завершенні курсу ПТ.

Приклад 2. Хвора Г., № I ст. хв. 30063, катamnестичні показники: вік 47 років, рак грудної залози Т₁N₁M₀; пухлинне ураження - у лівій залозі; хірургічне втручання до опромінення - радикальна мастектомія; променева терапія - дистанційне гамма-опромінення на апараті РОКУС АМ за ад'ювантною програмою; опромінення поля парастернальних і надключичних лімфовузлів - 21 сеанс (сумарна осередкова доза 40 Гр).

Для отримання цитогенетичних показників виконують класичний хромосомний аналіз короткочасної культури лімфоцитів периферичної крові. Цитогенетичне обстеження проведено до хірургічного лікування, після 10 сеансів і після 20 сеансів опромінення поля парастернальних і надключичних лімфовузлів. Цитогенетичні показники до променевої терапії, в середині та в кінці курсу опромінення, відповідно, становили: частота Диц+ЦК фр - 0,0043, 0,0290 і 0,0906 на клітину; частота А Хс_{unst} - 0,0325, 0,1159 і 0,1568 на клітину; частота Кл А Хс_{unst} - 0,0325, 0,1014 і 0,1281 на клітину; Кл_{ACs_max} - 1, 2 і 3; частота А Хт - 0, 0411, 0,0435 і 0,0216 на клітину; частота Ппл_{6/a} + Ерп - 0,0107, 0 і 0,0071 на клітину.

Виходячи з наведених вище даних, катamnестичні і цитогенетичні параметри МЛР в кінці лікування становили: $X_1=0$; $X_2=0$; $X_3=21$; $X_4=47$; $X_5=1$; $X_6=1$; $X_7=1$; $X_8=0$; $X_9 = \dot{Y}$ А Хс_{unst}=0,0062; $X_{10} = \dot{Y}$ Ппл_{6/a} + Ерп = -0,0036; $X_{11} = \dot{Y}$ Диц+ЦКфр / Кл А Хс_{unst} = 0,0451; $X_{12} = \dot{Y}$ Кл_{ACs_max} = 0, 1500; $X_{13} = \Delta\dot{Y}$ Диц+ЦКфр = 0,00185; $X_{14} = \Delta\dot{Y}$ А Хт = -0,0219.

Усі катamnестичні і цитогенетичні параметри у даної хворої вкладаються в допустимий інтервал значень, що уможливорює обчислення очікуваного ступеня епідерміту за вищевказаною МЛР згідно з формулою

$$CE = -1,133 + 0,025 \times X_1 + 0,010 \times X_2 + 0,065 \times X_3 + 0,008 \times X_4 + 0,457 \times X_5 + 0,582 \times X_6 + 0,202 \times X_7 + 1,145 \times X_8 + 6,818 \times X_9 + 1,451 \times X_{10} + 7,385 \times X_{11} + 3,640 \times X_{12} + 64,761 \times X_{13} + 23,204 \times X_{14} = -1,133 + 0 + 0 + 1,365 - 0,376 + 0,457 + 0,582 + 0,202 - 0 - 0,042 - 0,005 + 0,333 - 0,546 - 0,119 - 0,508 = 0,209 \approx 0.$$

Тобто у хворої не виникне променевий епідерміт, що відповідає реальним клінічним даним.

Таким чином, спосіб прогностичної оцінки тяжкості променевих реакцій шкіри за цитогенетичними показниками у хворих на РГЗ, що заявляється, дозволить прогнозувати ймовірність виникнення променевого епідерміту, ступінь якого відповідає реальній клінічній картині стану шкіри після ПТ. Одержані дані дають можливість променевому терапевту скорегувати тактику проведення ПТ відповідно до стану хворої, що дозволить підвищити ефективність лікування та поліпшить якість життя.

Перелік посилань

1. Бази́ка Д.А. Радіаційна медицина: підручник / Д.А. Бази́ка, Г.В. Кулініч, М.І. Пилипенко. - К.: ВСВ "Медицина", 2013. - С. 129.

2. Qinfeng S. In situ observation of the effects of local irradiation on cytotoxic and regulatory T lymphocytes in cervical cancer tissue / S. Qinfeng., W. Depu., Y. Xiaofeng., W. Shah. Et.al. // Rad. Res. - 2013. - Vol. 179, № 5. - P. 584-589.

3. Дьоміна Е.А. Ретроспективна оцінка ступеня гострої променевої хвороби на основі цитогенетичних показників лімфоцитів крові постраждалих осіб / Е.А. Дьоміна, Д.А. Ключіє, Ю.І. Кіндзельський // Укр. радіол. журн. - 1999. - Т. VII, вип. 1. - С. 30-31.

4. Патент № 49406, МПК G01N 33/49, Спосіб оцінки радіологічних ефектів у онкологічних хворих під час променевої терапії / Мазник Н.О., Вінніков В.А., Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН, заявл. 03.12.2001 р., опубл. 16.09.2002 р., Бюл. № 9, 2002 р.

5. Cytogenetic analysis for radiation dose assessment. A manual. IAEA Techn. Report Series № 405. - Vienna: IAEA, 2001. - 127 p.

10

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогностичної оцінки тяжкості променевих реакцій шкіри за цитогенетичними показниками у хворих на рак грудної залози, що включає послідовні цитогенетичні обстеження протягом курсу дистанційної променевої терапії, який **відрізняється** тим, що проводять

15

хромосомний аналіз короткочасної культури лімфоцитів периферичної крові, визначають цитогенетичні показники та показники катамнезу, за якими обчислюють ступінь епідерміту (СЕ) за формулою:

$$CE = -1,133 + C_1 \times X_1 + C_2 \times X_2 + C_3 \times X_3 + C_4 \times X_4 + C_5 \times X_5 + C_6 \times X_6 + C_7 \times X_7 + C_8 \times X_8 + C_9 \times X_9 + C_{10} \times X_{10} + C_{11} \times X_{11} + C_{12} \times X_{12} + C_{13} \times X_{13} + C_{14} \times X_{14},$$

20

де C_1 - C_{14} - коефіцієнти лінійної регресії;

X_1 - X_8 - показники катамнезу;

X_9 - X_{12} - інтенсивність індукції цитогенетичних пошкоджень;

X_{13} - X_{14} - динаміка змін інтенсивності індукції цитогенетичних пошкоджень,

25

та за отриманим значенням ступеня епідерміту I або II, або III оцінюють тяжкість очікуваної променевої реакції шкіри у хворої на рак грудної залози.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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