



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121774** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
A61B 6/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 07451**
(22) Дата подання заявки: **14.07.2017**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **11.12.2017**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **11.12.2017, Бюл.№ 23**

(72) Винахідник(и):
Крячок Ірина Анатоліївна (UA),
Степанішина Яна Анатоліївна (UA),
Кметюк Ярослав Володимирович (UA),
Титоренко Ірина Борисівна (UA),
Мартинчик Аріна Валеріївна (UA),
Алексик Олена Михайлівна (UA),
Філоненко Катерина Сергіївна (UA),
Ашихмін Андрій Валерійович (UA)
(73) Власник(и):
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ,
вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022 (UA),
КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ "ФЕОФАНІЯ"
ДЕРЖАВНОГО УПРАВЛІННЯ СПРАВАМИ,
вул. Академіка Заболотного, 21, м. Київ,
03143 (UA)

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГНОЗУ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ НА НЕХОДЖКІНСЬКУ ПЕРВИННУ МЕДІАСТИНАЛЬНУ В-ВЕЛИКОКЛІТИННУ ЛІМФОМУ

(57) Реферат:

Спосіб визначення прогнозу перебігу захворювання у хворих на неходжкінську первинну медіастинальну дифузну В-великоклітинну лімфому, що включає визначення групи ризику та стадювання за стандартами та локальними протоколами, причому до початку лікування при проведенні позитронно-емісійної томографії-комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ) визначають кількісні функціональні параметри метаболічної активності пухлини, зокрема метаболічний об'єм пухлини (MTV) та загальний гліколіз пухлини і при виявленні MTV вище порогового рівня ($>1155 \text{ cm}^3$) прогнозують несприятливий перебіг захворювання.

UA 121774 U

Заявка належить до медицини, а саме - до онкології, і може бути використана для прогнозування перебігу захворювання у хворих на первинну медіастинальну В-великоклітинну лімфому.

Первинна медіастинальна (тимічна) В-великоклітинна лімфома (ПМВКЛ) - екстранодальний варіант дифузної В-великоклітинної лімфоми [1].

Для лікування ПМВКЛ використовують різні антрациклінові режими в комбінації з анти-CD20 моноклональним антитілом (ритуксимабом). Ефективність терапії варіює від можливості досягнення повної відповіді у більшості хворих до розвитку рефрактерності захворювання на терапії або розвитку раннього рецидиву. Хворих з несприятливим прогнозом по різних даних від 10 до 20 % [2].

Для планування оптимальної терапії у даної категорії хворих використання Міжнародного прогностичного індексу (МПІ) обмежене. Роль його в прогнозуванні перебігу ПМВКЛ достатньо дискусійна, тому триває пошук нових прогностичних факторів, що в перспективі дало б можливість оптимізувати підходи до терапії пацієнтів з ПМВКЛ. Інтереси дослідників останнім часом концентруються навколо вивчення функціональних параметрів позитронно-емісійної томографії (ПЕТ): стандартного показника SUVmax та додаткових: метаболічного об'єму пухлини (MTV), загального гліколізу пухлини (TLG) [3].

За прототип вибрано спосіб визначення прогнозу перебігу захворювання у пацієнтів із дифузною В-великоклітинною лімфомою (ДВВКЛ) за критеріями МПІ (The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP / H.S. Laurie, B. Brian, C. Mukesh [et al.] // Blood. - 2007. - Vol. 109. - P. 1857-1861), що включає такі фактори: вік >60 років, соматичний статус (ECOG 3-4), підвищений рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ), більше одного екстранодального ураження, стадія захворювання III-IV.

Позитивним у прототипі є можливість до початку терапії прогнозувати несприятливий перебіг захворювання у пацієнтів із ДВВКЛ, економічність та зручність застосування способу.

Недоліком прототипу є неможливість врахування показників біологічної активності пухлини для визначення прогнозу перебігу захворювання.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб визначення прогнозу перебігу захворювання у хворих на неходжкінську первинну медіастинальну В-великоклітинну лімфому шляхом додаткового визначення кількісних функціональних параметрів пухлинної тканини згідно ПЕТ-КТ, виконаної до початку терапії (стандартизованої величини накопичення РФП - SUVmax, метаболічного об'єму пухлини - MTV, загального гліколізу пухлини - TLG), що дасть можливість дослідити нові прогностичні радіобіологічні фактори та, за необхідності, удосконалити вибір схеми лікування.

Поставлена задача вирішується таким чином:

У хворих із встановленим діагнозом ПМВКЛ за стандартами та локальними протоколами проводять додаткове визначення MTV та TLG.

Всі дослідження були виконані з використанням сканера Siemens Biograph PET/CT. Пацієнтам заборонялось їсти і пити солодкі напої мінімум за 6 годин до обстеження. Безпосередньо перед введенням радіофармпрепарату вимірювався рівень глюкози в крові, щоб гарантувати, що він менше ніж 200 мг/дЛ. Сканування проводилось приблизно через 60 хв. після введення радіофармпрепарату. Введена активність розраховувалась відповідно до рекомендацій Європейської Асоціації ядерних медиків: "FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumor imaging: version 2.0" і складала 555-925 MBq залежно від індексу маси тіла пацієнта. Сканування по протоколу "все тіло" включало об'єм від основи черепа до верхньої третини стегон (6-7 позицій/кроків стола залежно від індексу маси тіла). Параметри сканування КТ для корекції атенуації: 120-keV, 11-100-mAs (залежно від індексу маси тіла), колімація по 5 мм., pitch-0,75. Реконструйовані зображення переглядалися незалежно двома радіологами на робочій станції Siemens Multimodality Workplace в спеціалізованому програмному пакеті (Syngo TrueD; Siemens Medical Solutions) в аксіальній, сагітальній та корональній площинах. Кількісні параметри ПЕТ вимірювались в кожного пацієнта на етапах "базового" та контрольних досліджень. При всіх дослідженнях вимірювались наступні параметри: SUVmax, SUVmean, і загальний обсяг обміну речовин пухлини (TMTV). Метаболізм пухлинної маси (MTV) вираховувався як добуток SUVmean і MTV. TLG розраховували як суму добутку SUVmean і MTV всіх виявлених вогнищ у пацієнта (TLG = сума [SUVmean × MTV]).

Згідно з даними ряду дослідників MTV, що визначений при проведенні ПЕТ-КТ до початку лікування є прогностичним у хворих на ДВВКЛ [4, 5] та за попередніми даними дослідження міжнародної групи з вивчення екстранодальних лімфом (IELSG) при ПМВКЛ [3]. Високі

показники MTV та TLG асоціюються з гіршим прогнозом перебігу захворювання у даної категорії хворих.

Перевагами запропонованого способу є визначення несприятливого перебігу захворювання та подолання резистентності пухлини шляхом призначення більш інтенсивних режимів ПХТ.

5 Прикладами конкретного використання способу є витяги з 2-х історій хвороби:

I. Хвора С., 1985 р.н, історія хвороби № 578.

10 Була прийнята у відділення онкогематології Національного інституту раку в 2012 року із скаргами на задишку, відчуття тиску в грудній клітці. За даними ПЕТ-КТ (січень 2014) пухлина середостіння розмірами 15*12*29 см, значення SUVmax складало 13,38 Од, MTV-2187,69 см³, TLG-11923 Од, SUVmean-5,45 Од. Проведено парастернальну медіастінотомію з біопсією пухлини. ПГЗ+ІГХД № 2555-A13/14. Первинна медіастиальна В-великоклітинна лімфома ПВХ стадія. Встановлено діагноз: Первинна медіастиальна В-великоклітинна лімфома. Хвора отримала 6 курсів ПХТ за схемою R-da-EPOCH. Було досягнуто часткової морфологічної відповіді. Згідно даних ПЕТ-КТ залишалася метаболічно активна пухлина в середостінні. Було 15 призначено променеву терапію на зону середостіння в СВД 30 Гр. Лікування було завершено в травні 2014 року. При проведенні КТ в грудні 2016 року на КТ виявлено збільшення утворення середостіння. При контрольному огляді через 1 місяць також констатовано приріст пухлини середостіння з проростанням в передню грудну стінку, додаткове утворення в печінці. В травні 2017 року верифіковано рецидив захворювання, що підтверджує несприятливий перебіг 20 ПМВКЛ.

II. Хвора III., 1960 р.н., історія хвороби № 1298.

Була прийнята у відділення онкогематології Національного інституту раку 08.05.2014 року із скаргами на кашель, задишку при фізичному навантаженні. При проведенні ПЕТ-КТ виявлено утворення середостіння розмірами 12*8*5 см з високим показником метаболізму пухлини 25 (SUVmax складав 21,08 Од; SUVmean-8,8 Од). Додаткові параметри: MTV-1249 см³; TLG-10991 Од.

Пацієнтка отримала 6 курсів ПХТ за схемою R-CHOP. По завершенню 6 курсу ПХТ виявлено прогресію захворювання, що вказує на несприятливий перебіг ПМВКЛ. Хвора отримувала ПХТ другої лінії з подальшою аутологічною трансплантацією стовбурових клітин периферичної крові.

30 Джерела інформації:

1. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома. Роль позитронно-эмиссионной томографии. / Я.А. Степанишина, И.А. Крячок, И.Б. Титоренко [и др.] // Клиническая онкология. - 2016. - № 3(23). - С. 60-62.

2. Kuruvilla J. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma / J. Kuruvilla, M. Pintilie, R. Tsang // Leuk Lymphoma. - 2008. - Vol. 49, № 7. - P. 1329-1336.

3. Utility of baseline 18FDG-PET/CT functional parameters in defining prognosis of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma / L. Ceriani, M. Martelli, P. Zinzani [et al.] // Blood. - 2015. - Vol. 126, № 8. - P. 950-956.

4. Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL / N.G. Mikhaeel, D. Smith, J.T. Dunn, M. Phillips / Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. - 2016. - Vol. 43, № 7. - P. 1209-1219.

5. Cottreau A.S. Molecular profile and FDG-PET metabolic volume at staging in DLBCL-response / A.S. Cottreau, H. Lanic, S. Mareschal // Clin. Cancer Res. - 2016. - Vol. 22, № 13. - P. 3414-3415.

6. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP / H.S. Laurie, B. Brian, C. Mukesh [et al.] // Blood. - 2007. - Vol. 109. - P. 1857-1861 (прототип).

50

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5 Спосіб визначення прогнозу перебігу захворювання у хворих на неходжкінську первинну медіастинальну дифузну В-великоклітинну лімфому, що включає визначення групи ризику та стадіювання за стандартами та локальними протоколами, який **відрізняється** тим, що до початку лікування при проведенні позитронно-емісійної томографії-комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ) визначають кількісні функціональні параметри метаболічної активності пухлини, зокрема метаболічний об'єм пухлини (MTV) та загальний гліколіз пухлини і при виявленні MTV вище порогового рівня ($>1155 \text{ см}^3$) прогнозують несприятливий перебіг захворювання.

10

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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