



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **95538**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 07967**

(22) Дата подання заявки: **14.07.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.12.2014**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.12.2014, Бюл.№ 24**

(72) Винахідник(и):

**Вінніков Володимир Анатолійович (UA),
Сухіна Олена Миколаївна (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 СЛИЗОВОЇ ШИЙКИ МАТКИ

(57) Реферат:

Спосіб прогностичної оцінки тяжкості променевих реакцій слизової шийки матки при поєднаній променевої терапії, що включає послідовні цитогенетичні обстеження протягом курсу променевого лікування, причому проводять хромосомний аналіз короточасної культури лімфоцитів периферичної крові, визначають цитогенетичні показники та показники катамнезу, за якими обчислюють ступінь епітеліїту та за отриманим значенням ступеня епітеліїту I, або II, або III оцінюють тяжкість очікуваної променевої реакції слизової вульви і шийки матки у хворої на рак тіла матки.

UA 95538 U

Спосіб належить до радіобіології та онкорадіології і може бути використаний при прогнозуванні виникнення радіаційного епітелію під час і в ранні терміни після променевого лікування.

5 Сьогодні променева терапія є одним з основних методів лікування злоякісних новоутворень органів малого тазу. При відсутності метастазів в регіонарні лімфатичні вузли променева терапія дозволяє отримати повну або часткову регресію пухлини у середньому в 70-75 % випадків. При цьому тривалість життя після курсу лікування складає більш 10 років [1].

10 На жаль у деяких хворих (у середньому 20 %) формуються променеві ушкодження органів малого тазу. Так, під час променевої терапії пухлин різних локалізацій, зокрема органів, що містять епітеліальні вистилки, розвивається реакція на опромінення слизових оболонок - епітеліюти. При радіаційних епітеліютах виникає гіперемія, набряк, утворюється наліт і виразка. Процес може іноді переходити на підлеглі шари тканин. З часом тут можуть з'явитися трофічні розлади, некротичні ділянки, приєднується інфекція і виникає трофічна виразка. Такий прояв променевих реакцій повинен розглядатися як ускладнення в результаті перевищення

15 толерантних доз опромінення. Променеві реакції слизової шийки матки за тяжкістю поділяють на три ступеня епітеліюти [2]:

I ступінь - еритема із мінімальними симптомами;

II ступінь - набряк, ерозія місцями з некротичними плівками, частковими водянисто-гноєподібними виділеннями;

20 III ступінь - ерозивний десквамативний епітеліют, ознаками якого є гіперемія, набряклість слизової шийки матки і верхньої третини піхви, ясні водянисто-гноєподібні виділення та кровотеча.

Характер та особливості клінічних проявів променевих реакцій, які залежать від індивідуальної радіочутливості хворої, її віку, стану здоров'я, розміру пухлини, разової і сумарної дози тощо, істотно варіюють при одній і тій самій дозі опромінення і залежать від генетичних факторів.

Наявність зв'язку рівнів аберацій хромосом, які виявляються в культурах лімфоцитів периферичної крові, з ризиком розвитку злоякісних або незлоякісних захворювань спостерігалось із самого початку використання цитогенетичних методів. Цим малоінвазивним

30 способом намагалися (і намагаються) оцінити ризик розвитку різних, в основному пухлинних захворювань за станом хромосомного апарату тканини, яка в загальному випадку не є джерелом зародження конкретної патології. Дістала розвитку біологічна дозиметрія при терапевтичному опромінюванні онкологічного хворого, але практично немає успішних досліджень зі встановленням кореляції променевих уражень організму із цитогенетичним

35 статусом. Зважаючи на викладене, розробка критеріїв оцінки радіаційного ураження нормальних тканин людини під час променевого лікування з використанням цитогенетичних методів становить актуальну задачу в галузі радіобіології та радіобіологічних основ променевої терапії.

Відомий спосіб ретроспективної оцінки ступеня гострої променевої хвороби шляхом визначення цитогенетичних показників лімфоцитів крові і спектра радіаційно-індукованих

40 аберацій хромосом [3].

Проте цей спосіб призначений для ретроспективної оцінки характеру цитогенетичних пошкоджень і не дає можливості оцінювати променеві ураження нормальних тканин, зокрема слизових оболонок, та прогнозувати виникнення променевих пошкоджень при терапевтичному

45 опроміненні онкологічних хворих.

Найближчим до способу, що пропонується, за технічною суттю та ефектом, який досягається, є спосіб оцінки тяжкості променевих реакцій у онкологічних хворих шляхом цитогенетичного обстеження протягом курсу променевої терапії, визначення напрямків динаміки споріднених цитогенетичних показників, на основі яких оцінюють інтенсивність променевого

50 ураження геному лімфоцитів крові [4]. Втім, за даним способом не можливо прогнозувати виникнення променевих пошкоджень слизових (епітеліюти) внаслідок значної варіабельності врахованих цитогенетичних показників у хворого при ідентичній локалізації пухлини та відсутності прямої кореляції між цитогенетичними пошкодженнями та гострими мукозальними реакціями від ПТ.

55 В основу корисної моделі поставлено задачу створити такий спосіб прогностичної оцінки тяжкості променевих реакцій слизової шийки матки, в якому визначення цитогенетичних показників та показників катамнезу протягом курсу поєднаної променевої терапії і визначення ступеня епітеліюти за формулою множинної лінійної регресії (МЛР) дозволить прогнозувати ймовірність виникнення променевого епітеліюти та підвищити ефективність лікування.

Поставлену задачу вирішують таким чином: у відомому способі оцінки цитогенетичних пошкоджень під час проведення променевої терапії, що включає послідовні цитогенетичні обстеження протягом курсу поєднаної променевої терапії (дистанційне і внутрішньо-порожнинне опромінення), 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

$$CE = -2,127 + C_1 \times X_1 + C_2 \times X_2 + C_3 \times X_3 + C_4 \times X_4 + C_5 \times X_5 + C_6 \times X_6 + C_7 \times X_7 + C_8 \times X_8 + C_9 \times X_9 + C_{10} \times X_{10} + C_{11} \times X_{11},$$

де C_1 - C_{11} - коефіцієнти лінійної регресії;

X_1 - X_5 - показники катамнезу;

X_6 - частота нестабільних аберацій хромосомного типу до ПТ;

X_7 - частота поліплоїдних клітин та ендореплікацій до ПТ;

X_8 - інтенсивність індукції аберацій хроматидного типу під час ПТ;

X_9 - інтенсивність індукції дицентриків і кільцевих хромосом із супутнім фрагментом на клітину з нестабільними індуктованими абераціями хромосомного типу під час ПТ;

X_{10} - X_{11} - зміни інтенсивності індукції дицентриків і кільцевих хромосом із супутнім фрагментом і аберацій хроматидного типу,

та за отриманим значенням ступеня епітеліиту I, або II, або III оцінюють тяжкість очікуваної променевої реакції слизової шийки матки у хворої на рак тіла матки.

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

$$CE = -2,127 + C_1 \times X_1 + C_2 \times X_2 + C_3 \times X_3 + C_4 \times X_4 + C_5 \times X_5 + C_6 \times X_6 + C_7 \times X_7 + C_8 \times X_8 + C_9 \times X_9 + C_{10} \times X_{10} + C_{11} \times X_{11}.$$

Для визначення ступеня променевого епітеліиту при поєднаній гамма-терапії РТМ відповідні цитогенетичні показники та їх коефіцієнти наведено в таблиці.

	X_n	Інтервал	C_n
X_0	константа	немає	-2,127
X_1	Кількість сеансів внутрішньо-порожнинної гамма-терапії	15-37	0,005
X_2	Кількість сеансів дистанційної гамма-терапії (ДГТ) на поле малого тазу	15-37	0,128
X_3	Розмір пухлини, см	1-3	-0,402
X_4	Хірургічне втручання	так=1/ні=0	0,074
X_5	Ускладнення ДГТ, ступінь	0-4	-0,124
X_6	$\bar{Y} A X_{c_{unst}}$ до ПТ	0-0,0400	50,265
X_7	$\bar{Y} P_{6/a} + \text{Ерп}$ до ПТ	0-0,0197	-13,581
X_8	$\bar{Y} A X_t$	-0,0289-0,0776	12,035
X_9	$\bar{Y} \text{Диц} + \bar{Y} \text{ЦК фр} / \text{Кл } A X_{c_{unst}}$	0,0206-0,1462	-2,734
X_{10}	$\Delta \bar{Y} \text{Диц} + \bar{Y} \text{ЦК фр}$	-0,0253-0,0192	13,126
X_{11}	$\Delta \bar{Y} A X_t$	-0,0362-0,0615	-2,782

Примітки:

1. X_n - перемінна МЛР за даним параметром.

2. C_n - значення коефіцієнту для параметра X_n .

3. Ускладнення ДГТ - епідерміт, ентероколіт, анемія, лейкопенія.

4. $A X_{c_{unst}}$ до ПТ - частота нестабільних індуктованих аберацій хромосомного типу (дицентриків і кілець із супутнім фрагментом і вільних ацентричних фрагментів) до променевої терапії.

5. $\bar{Y} P_{6/a} + \text{Ерп}$ до ПТ - частота неаберантних поліплоїдіє та ендореплікацій до променевої терапії.

6. $\bar{Y} A X_t$ - інтенсивність індукції аберацій хроматидного типу під час ПТ.

7. $\bar{Y} \text{Диц} + \bar{Y} \text{ЦК фр} / \text{Кл } A X_{c_{unst}}$ - інтенсивність індукції дицентриків і кілець із супутнім фрагментом на клітину із нестабільними індуктованими абераціями хромосомного типу під час ПТ.

8. $\Delta\gamma$ - зміни інтенсивності індукції цитогенетичних пошкоджень між серединою і кінцем курсу променевої терапії.

Тобто ступінь променевого епітелііту при поєднаній гамма-терапії (дистанційне і внутрішньо-порожнинне опромінення) РТМ обчислюють з урахуванням значень C_n , що видно з таблиці, за формулою

$$CE = -2,127 + 0,005 \times X_1 + 0,128 \times X_2 - 0,402 \times X_3 + 0,074 \times X_4 - 0,124 \times X_5 + 50,265 \times X_6 - 13,581 \times X_7 + 12,035 \times X_8 - 2,734 \times X_9 + 13,126 \times X_{10} - 2,782 \times X_{11}.$$

Нижче наведено конкретні приклади використання способу, що заявляється.

Приклад 1. Хвора Ц-к Л.Д., № Іст.хв. 29367, вік 72 роки, рак тіла матки (аденокарцинома G2)

$T_1N_0M_0$. Пацієнтки проведено кріодеструкцію пухлини та поєднану променеву терапію: дистанційну та внутрішньо-порожнинну. Дистанційне гамма-опромінення проводили на апараті РОКУС АМ за стандартною програмою дрібного фракціонування дози; опромінення поля малого таза розміром 160 × 160 мм - 15 сеансів (сумарна осередкова доза на точки А/В - 30,0 Гр), потім 4-х польне опромінення полем 8 × 16 (сумарна осередкова доза в тонкі В - 42-44 Гр).

Внутрішньо-порожнинне контактне опромінення проводили на шланговому гамма-терапевтичному апараті "АГАТ-В" 2 рази на тиждень - 11 сеансів (сумарна осередкова доза 55 і 13,75 Гр на точки А і В, відповідно); епідерміту, ентероколіту, анемії, лейкопенії - не спостерігали.

Згідно зі способом, що заявляється, проведено цитогенетичне обстеження до лікування, після 11/5 і 20/11 сеансів дистанційного/внутрішньопорожнинного опромінення. Цитогенетичні показники до променевої терапії, в середині та в кінці курсу опромінення, відповідно, становили:

частота AXC_{unst} до ПТ - 0,0040 на клітину;
частота $Ппл_{6/a} + Ерп$ до ПТ - 0 на клітину;
частота $A_{Хт}$ - 0,0133, 0,0294 і 0,0909 на клітину;
частота $Диц+ЦК$ фр - 0,0067, 0,1667 і 0,8182 на клітину;
частота $Диц+ЦК$ фр / Кл AXC_{unst} - 0,1667, 1,4167 і 1,8000.

Виходячи з наведених вище даних, катамнестичні і цитогенетичні параметри МЛР в кінці лікування становили: $X_1=11$; $X_2=20$; $X_3=1$; $X_4=0$; $X_5=0$; $X_6=Y$ AXC_{unst} до ПТ=0,0333; $X_7=Y$ $Ппл_{6/a} + Ерп$ до ПТ=0; $X_8=\gamma$ $A_{Хт}=0,0776$; $X_9=\gamma$ $Диц+ЦК$ фр / Кл $AXC_{unst}=0,0793$; $X_{10}=\Delta\gamma$ $Диц+ЦК$ фр=0,0162; $X_{11}=\Delta\gamma$ $A_{Хт}=0,0615$.

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

$$CE = -2,127 + 0,005 \times 11 + 0,128 \times 20 - 0,402 \times 1 + 0,074 \times 0 - 0,124 \times 0 + 50,265 \times 0,0333 - 13,581 \times 0 + 12,035 \times 0,0776 - 2,734 \times 0,0793 + 13,126 \times 0,0162 - 2,782 \times 0,0615 = -2,127 + 0,055 + 2,560 - 0,402 + 0 - 0 + 1,674 - 0 + 0,934 - 0,217 + 0,213 - 0,171 = 2,519 \approx 3.$$

При огляді наприкінці курсу ПТ у пацієнтки спостерігалася: гіперемія, набряклість слизової ШМ і верхньої третини піхви, місцями з некротичними плівками, рясними водянисто-гноєподібними виділеннями, що відповідає діагнозу - променевого епітелііту III ступеня.

Таким чином, прогностична оцінка дозволила встановити розвиток III ступеня епітелііту, яка співпала з реальною клінічною картиною у пацієнтки по завершенні курсу ПТ.

Приклад 2. Хвора Ф-ва В.Є., № Іст. хв. 23200, вік 58 років, рак тіла матки $T_{1a}N_xM_0$. Пацієнтки проведено поєднану променеву терапію: дистанційну та внутрішньо-порожнинну. Дистанційне гамма-опромінення проводили на апараті РОКУС АМ за стандартною програмою дрібного фракціонування дози; опромінення поля малого таза розміром 160 × 160 мм -15 сеансів (сумарна осередкова доза на точки А і В по 30,0 Гр), потім 4-х польне опромінення полем 8 × 16 (сумарна осередкова доза в точці В - 42-44 Гр). Внутрішньо-порожнинне контактне опромінення проводили на шланговому гамма-терапевтичному апараті "АГАТ-В" 2 рази на тиждень - 11 сеансів (сумарна осередкова доза 55 і 13,75 Гр на точки А і В, відповідно); епідерміту, ентероколіту, анемії, лейкопенії - не спостерігали.

Згідно способу, що заявляється, проведено цитогенетичне обстеження до лікування, після 13/4 і 22/10 сеансів дистанційного/внутрішньо-порожнинного опромінення. Цитогенетичні показники до променевої терапії, в середині та в кінці курсу опромінення, відповідно, становили:

частота AXC_{unst} до ПТ - 0,0105 на клітину;
частота $Ппл_{6/a} + Ерп$ до ПТ - 0 на клітину;
частота $A_{Хт}$ - 0,0290, 0 і 0,0245 на клітину;
частота $Диц+ЦК$ фр - 0,0026, 0,1600 і 0,3252 на клітину;
частота $Диц+ЦК$ фр / Кл AXC_{unst} - 0,2500, 0,6154 і 1,2568.

Виходячи з наведених вище даних, катamnестичні і цитогенетичні параметри МЛР в кінці лікування становили: $X_1=10$; $X_2=22$; $X_3=1$; $X_4=0$; $X_5=0$; $X_6=Y$ $AX_{c_{unst}}$ до ПТ=0,0105; $X_7=Y$ Ппл_{6/a}+Ерп до ПТ=0; $X_8=\hat{Y}$ АХТ=

-0,0045; $X_9=\hat{Y}$ Диц+ЦК фр / Кл $AX_{c_{unst}}=0,0406$; $X_{10}=\Delta\hat{Y}$ Диц+ЦК фр=0,0008; $X_{11}=\Delta\hat{Y}$ АХТ=0,0244.

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

$CE=-2,127+0,005 \times 10+0,128 \times 22-0,402 \times 1+0,074 \times 0-0,124 \times 0+50,265 \times 0,0105-13,581 \times 0+12,035 \times (-0,0045)-2,734 \times 0,0406+13,126 \times 0,0008-2,782 \times 0,0244=-2,127+0,050+2,816-0,402+0-0+0,528-0-0,542-0,111+0,011-0,068=0,155 \approx 0$.

Отже у даної хворої за прогностичною оцінкою не виникне променевий епітелііт по завершенні курсу ПТ, що відповідає реальним клінічним даним.

При огляді наприкінці курсу поєднаної променевої терапії у пацієнтки спостерігалось: соковита рожева слизова, контактно не кровоточить, виділення слизові, що підтверджує діагноз - променеві реакції не виявлені.

Таким чином, спосіб прогностичної оцінки тяжкості променевих реакцій шийки матки за цитогенетичними показниками у хворих на рак тіла матки, що заявляється, дає можливість прогнозувати ймовірність виникнення променевого епітелііту, ступінь якого відповідає реальній клінічній картині стану слизової після ПТ. Одержані дані допоможуть променевому терапевту скорегувати тактику проведення ПТ відповідно до стану хворої, що дозволить підвищити ефективність лікування та поліпшити якість життя.

Джерела інформації:

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

2. Common terminology criteria for adverse events/ Version 3.0 (CTCAE). -National Institutes of health national cancer institute, 2003. - С. 65.

3. Дьоміна Е.А. Ретроспективна оцінка ступеня гострої променевої хвороби на основі цитогенетичних показників лімфоцитів крові простраждалих 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 НАМИ, 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.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогностичної оцінки тяжкості променевих реакцій слизової шийки матки при поєднаній променевій терапії, що включає послідовні цитогенетичні обстеження протягом курсу променевого лікування, який **відрізняється** тим, що проводять хромосомний аналіз короткочасної культури лімфоцитів периферичної крові, визначають цитогенетичні показники та показники катamnезу, за якими обчислюють ступінь епітелііту (CE) за формулою

$CE = -2,127+C_1 \times X_1+C_2 \times X_2+C_3 \times X_3+C_4 \times X_4+C_5 \times X_5+C_6 \times X_6+C_7 \times X_7+$

$C_8 \times X_8+C_9 \times X_9+C_{10} \times X_{10}+C_{11} \times X_{11},$

де C_1-C_{11} - коефіцієнти лінійної регресії;

X_1-X_5 - показники катamnезу;

X_6 - частота нестабільних аберацій хромосомного типу до ПТ;

X_7 - частота поліплоїдних клітин та ендореплікацій до ПТ;

X_8 - інтенсивність індукції аберацій хроматидного типу під час ПТ;

X_9 - інтенсивність індукції дицентриків і кільцевих хромосом із супутнім фрагментом на клітину з нестабільними індуктованими абераціями хромосомного типу під час ПТ;

$X_{10}-X_{11}$ - зміни інтенсивності індукції дицентриків і кільцевих хромосом із супутнім фрагментом і аберацій хроматидного типу, та за отриманим значенням ступеня епітелііту I, або II, або III

оцінюють тяжкість очікуваної променевої реакції слизової вульви і шийки матки у хворої на рак тіла матки.

Комп'ютерна верстка О. Рябо

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