

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2801419

**Способ прогнозирования эффективности комбинированной
адаптивной стереотаксической лучевой терапии с
бевацизумабом у мужчин со злокачественными глиомами
головного мозга**

Патентообладатель: *федеральное государственное бюджетное учреждение
"Национальный медицинский исследовательский центр онкологии"
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Каплиева Ирина Викторовна (RU), Власов Станислав
Григорьевич (RU), Франциянц Елена Михайловна (RU), Енгибарян
Марина Александровна (RU), Шейко Елена Александровна (RU),
Погорелова Юлия Александровна (RU), Сакун Павел Георгиевич (RU),
Вошедский Виталий Игоревич (RU), Трепитаки Лидия
Константиновна (RU), Ишонина Оксана Георгиевна (RU)*

Заявка № 2023101908

Приоритет изобретения 30 января 2023 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 08 августа 2023 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 30 января 2043 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G01N 33/00 (2023.05); G01N 33/53 (2023.05)

(21)(22) Заявка: 2023101908, 30.01.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.01.2023Дата регистрации:
08.08.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 30.01.2023

(45) Опубликовано: 08.08.2023 Бюл. № 22

Адрес для переписки:

344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63,
ФГБУ "НМИЦО" Минздрава РФ, Ишонина
О.Г.

(72) Автор(ы):

Каплиева Ирина Викторовна (RU),
Власов Станислав Григорьевич (RU),
Франциянц Елена Михайловна (RU),
Енгибарян Марина Александровна (RU),
Шейко Елена Александровна (RU),
Погорелова Юлия Александровна (RU),
Сакун Павел Георгиевич (RU),
Вошедский Виталий Игоревич (RU),
Трепитаки Лидия Константиновна (RU),
Ишонина Оксана Георгиевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
учреждение "Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии"
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2706968 C2, 21.11.2019. WO
2020085937 A1, 30.04.2020. ИЗМАЙЛОВ Т.Р.
и др. Оценка эффективности лучевой терапии
глиом высокой степени злокачественности на
основе модели ВДФ (время - доза -
фракционирование) / Вопросы онкологии, 2013,
т. 59, N 5, стр. 629-635. БЫЧКОВ М.Б. и др.
СТАБИЛИЗАЦИЯ БОЛЕЗНИ КАК
ВАЖНЫЙ ФАКТОР ОЦЕНКИ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ (см.
прод.)(54) Способ прогнозирования эффективности комбинированной адаптивной стереотаксической лучевой
терапии с бевацизумабом у мужчин со злокачественными глиомами головного мозга

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано для прогнозирования исходов глиальных опухолей головного мозга у мужчин перед проведением комбинированной адаптивной стереотаксической лучевой терапии (АСЛТ) с бевацизумабом. Способ заключается в том, что после

хирургического удаления опухоли и за день до начала проведения химиолучевого лечения в сыворотке крови пациента методом иммуноферментного анализа определяют уровень растворимых рецепторов VEGF, нг/мл: sVEGFR1, sVEGFR2, sVEGFR3. Рассчитывают коэффициент К, как соотношение уровня sVEGFR2 к уровню

sVEGFR1. При уровне sVEGFR3, равном 80 нг/мл и выше, и коэффициенте К, равном 135 или ниже, прогнозируют стабилизацию процесса после лечения, при уровне sVEGFR3, равном 52 нг/мл или ниже, и коэффициенте К выше 135 прогнозируют частичный ответ на лечение, при уровне sVEGFR3, равном 52 нг/мл или ниже, и

коэффициенте К, равном 135 или ниже, прогнозируют полный ответ на лечение. Изобретение обеспечивает прогнозирование эффективности комбинированной адаптивной стереотаксической терапии с бевацизумабом у мужского пола со злокачественными глиомами головного мозга. 1 табл., 3 пр.

(56) (продолжение):

И ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ / Российский онкологический журнал, 2016; 21 (1-2), стр. 6-10. PAPACHRISTOS A. et al. Pharmacogenomics, Pharmacokinetics and Circulating Proteins As Biomarkers for Bevacizumab Treatment Optimization in Patients with Cancer: A Review / J. Pers. Med., 2020, 10, 79; 20 pages.

RU 2801419 C1

RU 2801419 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11)
(51) Int. Cl.
G01N 33/53 (2006.01)

2 801 419⁽¹³⁾ **C1**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
G01N 33/00 (2023.05); G01N 33/53 (2023.05)

(21)(22) Application: **2023101908, 30.01.2023**

(24) Effective date for property rights:
30.01.2023

Registration date:
08.08.2023

Priority:

(22) Date of filing: **30.01.2023**

(45) Date of publication: **08.08.2023** Bull. № 22

Mail address:

**344037, g. Rostov-na-Donu, ul. 14-ya Liniya, 63,
FGBU "NMITSO"Minzdrava RF, Ishonina O.G.**

(72) Inventor(s):

**Kaplieva Irina Viktorovna (RU),
Vlasov Stanislav Grigorevich (RU),
Frantsiiants Elena Mikhailovna (RU),
Engibarian Marina Aleksandrovna (RU),
Sheiko Elena Aleksandrovna (RU),
Pogorelova Iuliia Aleksandrovna (RU),
Sakun Pavel Georgievich (RU),
Voshedskii Vitalii Igorevich (RU),
Trepitaki Lidiia Konstantinovna (RU),
Ishonina Oksana Georgievna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe biudzhethnoe
uchrezhdenie "Natsionalnyi meditsinskii
issledovatel'skii tsentr onkologii" Ministerstva
zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (RU)**

(54) **METHOD FOR INDICATING THE EFFECTIVENESS OF COMBINED ADAPTIVE STEREOTACTIC RADIOTHERAPY WITH BEVACIZUMAB IN MEN WITH MALIGNANT BRAIN GLIOMAS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, oncology.

SUBSTANCE: invention can be used to predict the outcomes of brain glial tumours in men before combined adaptive stereotactic radiotherapy (ASRT) with bevacizumab. The method is as follows: after surgical removal of the tumour and the day before the start of chemoradiotherapy, the level of soluble VEGF receptors, ng/ml, is determined in the patient's blood serum by enzyme immunoassay: sVEGFR1, sVEGFR2, sVEGFR3. The K coefficient is calculated as the ratio of the sVEGFR2 level to the sVEGFR1 level. An

sVEGFR3 level of 80 ng/mL or more and a K-value of 135 or less predict post-treatment stabilization, an sVEGFR3 level of 52 ng/mL or less and a K-value of more than 135 predict a partial response to treatment, an sVEGFR3 level of 52 ng/mL or less and a K-value of 135 or less indicate complete response to treatment.

EFFECT: indicating the effectiveness of combined adaptive stereotactic therapy with bevacizumab in males with malignant brain gliomas.

1 cl, 1 tbl, 3 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано для прогнозирования исходов глиальных опухолей головного мозга у мужчин перед проведением комбинированной адаптивной стереотаксической лучевой терапии (АСЛТ) с бевацизумабом.

5 По данным GLOBOCAN в 2020 году было зарегистрировано 19,3 миллиона новых случаев рака и почти десять миллионов смертей от рака. Злокачественные опухоли являются одной из главных причин заболеваемости и смертности во всем мире, в каждом регионе мира и независят от уровня человеческого развития (см. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2021; 10 71 (3): 209 - 249. doi:10.3322/caac.21660).

Глиомы, нейроэпителиальные опухоли головного мозга, часто встречаемая патология центральной нервной системы. Глиомы гетерогенны, включают множество подтипов и достаточно быстро приводят к летальному исходу. Ежегодно в мире встречается в 15 среднем от 4,6 до 14 случаев таких церебральных новообразований на 100.000 населения, что составляет 50-60% опухолей центральной нервной системы (см. Le Rhun E, Preusser M, Roth P, Reardon DA, van den Bent M, Wen P, Reifenberger G, Weller M. Molecular targeted therapy of glioblastoma. Cancer Treat Rev. 2019; 80: 101896. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101896.).

В России доля глиом головного мозга составляет 1,5% от общего числа всех 20 новообразований человека, 14,7 % от всех опухолей центральной нервной системы и 47,7% от всех злокачественных опухолей головного мозга. Глиомы чаще встречаются у пожилых мужчин (1,6:1), медиана возраста составляет 65 лет, медиана общей выживаемости - около 15 месяцев (от 12 до 17,1 месяцев). Только 15% (от 2,2 до 21%) 25 пациентов с глиобластомами переживают три года и не более 5% пациентов доживают до 5 летнего рубежа. Самый неблагоприятный прогноз выживаемости отмечается при мультиформной глиобластоме, где было отмечено снижение двухлетней выживаемости до 26% (см. Яковленко Ю.Г. Глиобластомы: современное состояние проблемы. Медицинский вестник Юга России. 2019; 10 (4): 28 - 35. doi: 10.21886/2219-8075-2019-10-4-28-35; см. Франциянц Е.М., Росторгуев Э.Е., Шейко Е.А. Некоторые аспекты ангиогенеза опухолей головного мозга. Анналы клинической и экспериментальной 30 неврологии. 2021; 15 (2): 50 - 58. doi: 10.25692/ACEN.2021.2.7).

Лечение злокачественных глиом требует комбинированного подхода - сочетание хирургического иссечения, химиотерапии, лучевой терапии и таргетной терапии, основанной на гистологических и молекулярных особенностях опухолей.

35 Несмотря на растущие знания об основополагающей биологии глиом, клинические результаты за последнее десятилетие существенно не улучшились. На сегодняшний день наблюдается безусловная тенденция возрастания заболеваемости первичными злокачественными глиальными опухолями головного мозга. Достигнутые успехи в терапии глиом, к примеру, эффективное использование циторедуктивной хирургии в 40 сочетании с интенсивной химиолучевой терапией, значительно не повлияли на их исходы и в целом плохой прогноз (см. Bian E.B., Li J., Xie Y.S. et al. lncRNAs: new players in gliomas, with special emphasis on the interaction of lncRNAs with EZH2. J Cell Physiol. 2015; 230 (3): 496 - 503. doi: 10.1056/NEJMr07081264) и низкую выживаемость - 14,6 месяцев (см. Ostrom Q.T., Gittleman H., Stetson L. et al. Epidemiology of gliomas. Cancer Treat Res. 45 2015; 163: 1-14. DOI: 10.1007 / 978-3-319-12048-5_1).

Первичные глиомы головного мозга являются высоко агрессивными новообразованиями, которые характеризуются инфильтрирующим ростом и обладают способностью к быстрому прогрессированию за счет интенсивного клеточного деления

и патологического сосудистого ангиогенеза. За счет повышенной клеточной пролиферации, нарушения венозного и ликворного оттока формируется порочный круг, который способствует усилению отека тканей головного мозга и особенно усиливается в период проведения лучевой терапии. Ранний продолженный рост связан с патологическим ангиогенезом и зависит от баланса между про- и антиангиогенными факторами. Возникающая гипоксия в клетке дает сигнал к высвобождению проангиогенных факторов роста, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор роста- β (TGF- β). Антиангиогенные факторы образуют связи со своими рецепторами на мембране эндотелиальных клеток, это приводит к разрушению стенки сосуда и деградации базальной мембраны эндотелиальных клеток и внеклеточного матрикса. В результате этих процессов образуются новые патологические сосуды.

Антиангиогенная терапия является универсальным подходом к лечению злокачественных глиом, но не может увеличить общую выживаемость пациентов с впервые диагностированной или рецидивирующей глиобластомой. На сегодняшний день для лечения патологического ангиогенеза используются препараты группы моноклональных антител, одним из которых является бевацизумаб.

Бевацизумаб, гуманизированное моноклональное антитело, нацелен на VEGFA, был одобрен в 2009 году для лечения рецидивирующей глиобластомы. Препарат нашёл своё применение в паллиативном лечении глиом, поскольку вызывает фармакологическое уменьшение объема опухолей у 55% пациентов с рецидивирующими злокачественными глиомами и способствует увеличению выживаемости пациентов без прогрессирования заболевания. Сочетание использования бевацизумаба с адаптивной стереотаксической лучевой терапией (АСЛТ) в лечении злокачественных глиом головного мозга может увеличить локальный контроль опухоли, уменьшить потребность в применении глюкокортикостероидов, улучшить когнитивные функции, повысить эффективность и переносимость адъювантной лучевой терапии благодаря снижению нагрузки на здоровые ткани головного мозга, в том числе, важные регуляторные центры (см. Власов С.Г., Енгибарян М.А., Сакун П.Г. и соавт. Клинический случай: возможности адаптивной стереотаксической лучевой терапии в лечении злокачественных глиом головного мозга на фоне модификации антиангиогенным препаратом бевацизумаб. Современные проблемы науки и образования. 2022; 4: URL:<https://science-education.ru/ru/article/view?Id=31883> (дата обращения: 12.2022); см. Vlasov S.G., Yengibaryan M.A., Shikhlyarova A.I. et al. Development of adaptive stereotactic radiotherapy method in treatment of primary malignant glial tumors in the brain. *Cardiometry*. 2022; 22: 69 - 76. DOI: 10.18137/cardiometry.2022.22.6976). Однако эффект от такой комбинированной терапии у пациентов, имеющих один и тот же диагноз, может быть разным: полный ответ, частичный ответ и стабилизация процесса. На сегодняшний день невозможно прогнозировать насколько эффективным будет лечение у конкретного пациента. Поэтому необходимо проводить поиск прогностических маркеров и разрабатывать способы прогноза эффективности комбинированной терапии.

В работе Kong Z. et al. (см. Kong Z., Yan C., Zhu R. et al. Imaging biomarkers guided anti-angiogenic therapy for malignant gliomas. *Neuroimage Clin*. 2018; 20: 51 - 60. doi: 10.1016/j.nicl.2018.07.001.) приводятся данные о количественных параметрах визуализации глиом, способных объективно описывать биологические процессы, патологические изменения и реакцию на лечение в некоторых ситуациях. В качестве таких параметров при проведении магнитно-резонансной томографии (включая перфузионно-взвешенную визуализацию и диффузионно-взвешенную визуализацию), позитронно-эмиссионной

компьютерной томографии и магнитно-резонансной спектроскопии выступают: показатель относительного церебрального объема крови, константа объемного переноса между плазмой крови и экстраваскулярным внеклеточным пространством (K_{trans}), кажущийся коэффициент диффузии (ADC) и некоторые другие. Эти визуализирующие параметры имеют существенное клиническое значение при глиомах: для обнаружения опухоли, прогнозирования и определения стадии заболевания, оценки ответа на лечение. Недостатком этого метода является высокая вероятность ошибки, связанная с квалификацией специалиста, оценивающих эти параметры, а также то, что данные показатели являются более информативными на этапе оценки эффективности лечения, то есть в динамике до и после лечения и, по сути, не являются прогностическими в полном смысле этого слова.

Пронейральный подтип глиобластом и сывороточные уровни металлопротеиназ (MMP) 2 и MMP 9, коррелируют с эффективностью лечения у пациентов, прошедших терапию бевацизумабом (см. Tabouret E., Boudouresque F., Barrie M. et al. Association of matrix metalloproteinase 2 plasma level with response and survival in patients treated with bevacizumab for recurrent high-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2014; 16 (3): 392 - 399. doi: 10.1093/neuonc/not226). В работе Jiguet-Jiglaire C. et al. показано, что исходный уровень MMP9 в плазме является прогностическим фактором эффективности бевацизумаба у пациентов с недавно диагностированной глиобластомой и коррелирует с уровнем РНК в ткани глиомы. Наибольшее количество MMP9, которое, по-видимому, участвует в резистентности к бевацизумабу, экспрессируется инфильтрирующими опухоль нейтрофилами из микроокружения глиобластомы (см. Jiguet-Jiglaire C., Boissonneau S., Denicolai E. et al. Plasmatic MMP9 released from tumor-infiltrating neutrophils is predictive for bevacizumab efficacy in glioblastoma patients: an AVAglio ancillary study. *Acta Neuropathol Commun.* 2022; 10 (1): 1. doi: 10.1186/s40478-021-01305-4.10). Недостатком данного способа является то, что уровень MMP9 в крови является прогностическим маркером в отношении выживаемости пациентов с глиомами. Этот способ не может прогнозировать эффект от противоопухолевой терапии с использованием бевацизумаба.

До сих пор компоненты системы VEGF не находили своего применения в качестве факторов прогноза при глиомах. Так, R Nishikawa et al. (2013) не выявили прогностическое значение VEGFA и VEGFR2 у больных с первично диагностированной глиомой головного мозга, хотя было подчеркнуто, что эти показатели имеют прогностическое значение при других типах рака: молочной железы, поджелудочной железы и желудка (см. Nishikawa R., Saran F., Mason W. et al. Biomarker evaluations in the phase III AVAglio study of bevacizumab plus standard radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2013; 15s: abstr 202310). Тем не менее исходя из того, что действие бевацизумаба направлено на систему VEGF, а эффекты от комбинированного лечения с его использованием разные, мы предположили, что и маркеры прогноза эффективности лечения глиом головного мозга нужно искать в этой системе.

Наиболее близким к предлагаемому способу является способ «Диагностические способы и композиции для лечения глиобластомы» (см. патент RU № 22706968, опубл. 21.11.2019 г., Бюл. № 33), заключающийся в прогнозировании эффективности лечения антагонистом VEGF у пациентов с глиобластомами. Указанный способ состоит в оценке экспрессии NCAM1, OMG, PRKCZ, GALNT13, GPR17, DNM3, FERMT1, SNAP91, ABHD6 и PFN2 в ткани глиобластомы, удалённой в результате выполнения оперативного пособия, до введения указанному пациенту антагониста VEGF. Увеличение экспрессии NCAM1, OMG, PRKCZ, GALNT13, GPR17, DNM3, FERMT1, SNAP91, ABHD6 и PFN2

относительно указанного эталонного уровня свидетельствует о том, что данная глиобластома относится к пронеуральному подтипу и с большой долей вероятности будет отвечать на лечение антагонистом VEGF. Эталонный уровень экспрессии представляет собой: медианный уровень экспрессии NCAM1, OMG, PRKCZ, GALNT13, GPR17, DNM3, FERMT1, SNAP91, ABHD6 и PFN2 в популяции пациентов, имеющих глиобластому и проходящих анализ для определения восприимчивости к антагонисту VEGF, или медианный уровень экспрессии NCAM1, OMG, PRKCZ, GALNT13, GPR17, DNM3, FERMT1, SNAP91, ABHD6 и PFN2 у пациентов, имеющих глиобластому, которые, как было установлено, не отвечают на лечение антагонистом VEGF. Недостатками данного способа является высокая стоимость процедуры и наличие высокотехнологического оборудования, применимость только у конкретной категории пациентов с пронеуральным подтипом глиобластом, не учитывается эффект от лучевого лечения, нельзя прогнозировать полноту ответа на лечение.

Техническим результатом является разработка способа, позволяющего прогнозировать эффективность комбинированной адаптивной стереотаксической лучевой терапии (АСЛТ) с бевацизумабом, у пациентов мужского пола со злокачественными глиомами головного мозга.

Технический результат достигается тем, что после хирургического удаления опухоли и за день до начала проведения химиолучевого лечения в сыворотке крови пациента методом иммуноферментного анализа определяют уровень растворимых рецепторов VEGF, нг/мл: sVEGFR1, sVEGFR2, sVEGFR3, рассчитывают коэффициент К, как соотношение уровня sVEGFR2 к уровню sVEGFR1, при уровне sVEGFR3, равном 80 нг/мл и выше, и коэффициенте К, равном 135 или ниже, прогнозируют стабилизацию процесса после лечения, при уровне sVEGFR3, равном 52 нг/мл или ниже, и коэффициенте К выше 135, прогнозируют частичный ответ на лечение, при уровне sVEGFR3, равном 52 нг/мл или ниже, и коэффициенте К, равном 135 или ниже прогнозируют полный ответ на лечение.

Изобретение «Способ прогнозирования эффективности комбинированной АСЛТ с бевацизумабом у мужчин со злокачественными глиомами головного мозга» является новым, так как оно неизвестно в онкологии при прогнозировании эффективности комбинированного лечения злокачественных глиом головного мозга на основе биохимических исследований.

Новизна изобретения заключается в том, что у пациентов мужского пола с глиомами головного мозга (G3, G4) за день до комбинированной АСЛТ с включением бевацизумаба проводится сравнительный анализ экспрессии растворимых рецепторов VEGF в крови и при показателях $sVEGFR3 \geq 80$ нг/мл и величине коэффициента $K \leq 135$ отн. ед. после лечения можно ожидать стабилизацию процесса, при показателях $sVEGFR3 \leq 52$ нг/мл и величине $K > 135$ отн. ед. - частичный ответ, при показателях $sVEGFR3 \leq 52$ нг/мл и величине $K \leq 135$ отн. ед. - полный ответ.

Изобретение «Способ прогнозирования эффективности комбинированной адаптивной стереотаксической лучевой терапии с бевацизумабом у мужчин со злокачественными глиомами головного мозга» является промышленно-применимым и может быть многократно воспроизведено в здравоохранении в лечебных учреждениях специализированного профиля для лечения онкологических больных с данной локализацией злокачественного процесса.

Способ прогнозирования эффективности комбинированной АСЛТ с бевацизумабом у мужчин со злокачественными глиомами головного мозга выполняется следующим образом.

Не ранее чем через месяц после циторедуктивного удаления опухолей и за день до начала проведения комбинированной АСЛТ с бевацизумабом у пациентов забирают кровь из локтевой вены без гемоконсерванта на исследование. В сыворотке крови методом ИФА определяют содержание sVEGFR1, sVEGFR2 и sVEGFR3 и рассчитывают коэффициент $K = sVEGFR2 / sVEGFR1$. Затем проводят комбинированное химиолучевое лечение. АСЛТ - в режиме стандартного фракционирования на линейном ускорителе «Novalis Tx» фирмы Varian: РОД = 2 Гр, СОД = 60 Гр - 30 фракций, 1 раз в день, 5 дней в неделю, курс лечения - 6 недель. На всех этапах АСЛТ всем пациентам проводят дополнительные МРТ исследования на 10, 20, 30 фракциях, по результатам которых происходила коррекция лучевого лечения. АСЛТ комбинируют с внутривенной инфузией бевацизумаба в разовой дозе 5 мг/кг один раз в 2 недели. Схема введения бевацизумаба на фоне АСЛТ: первое введение в день перед началом лечения - 1-я фракция лучевой терапии (ЛТ), второе введение перед 11 фракцией ЛТ (3-я неделя ЛТ), третье введение на 21 фракцию ЛТ (5-я неделя ЛТ). После окончания лечения оценивают его эффективность и сопоставляют со значениями sVEGFR3 и R2/R1 в крови, определёнными и вычисленными до лечения.

Для оценки эффективности терапии глиом в настоящее время используют критерии RANO (международной группы Response Assessment in Neuro-Oncology) (см. Wen P.Y., Chang S.M., Van den Bent M.J. et al. Response Assessment in Neuro-Oncology Clinical Trials. J Clin Oncol. 2017; 35(21): 2439 - 2449. doi: 10.1200/JCO.2017.72.7511.12).

Полный ответ включает регресс всех измеряемых и не измеряемых контрастируемых очагов, стабильные или уменьшающиеся неконтрастируемые очаги в T2/FLAIR режиме, неврологически - улучшение или стабилизацию.

Частичный ответ - уменьшение суммы перпендикулярных диаметров всех измеряемых очагов $\geq 50\%$, прогрессия неизмеряемых очагов отсутствовала, стабильные или уменьшающиеся неконтрастируемые очаги в T2/FLAIR режиме, неврологически - улучшение или стабилизация.

Стабилизация заболевания характеризуется отсутствием выше перечисленных изменений.

Прогрессирование заболевания в виде увеличения $\geq 25\%$ суммы перпендикулярных диаметров всех измеряемых очагов, значимого увеличения неконтрастируемых очагов в T2/FLAIR режиме, появление новых очагов, нарастание неврологической симптоматики не было получено ни у кого.

При анализе содержания изучаемых рецепторов в зависимости от ответа на комбинированную АСЛТ, включающую бевацизумаб, нами были получены следующие результаты:

40

45

Таблица

Прогностические критерии эффективности комбинированной АСЛТ с включением бевацизумаба

показатели эффект терапии	sVEGFR3 (нг/мл)	R2/R1 (отн.ед.)
Стабилизация, n=10	80 и выше	135 и ниже
Частичный ответ n=16	52 и ниже	выше 135
Полный ответ n=4	52 и ниже	135 и ниже

Приводим примеры клинического применения способа.

Пример № 1

Больной П., 1959 года рождения. Диагноз: глиобластома правой лобной доли головного мозга, состояние после хирургического лечения от 29.12.21 г. Без стадии.

Клиническая группа 2.

Анамнез. 19.12.21 г. у больного возник судорожный приступ. На МРТ от 22.12.21 г. визуализируется опухоль правой лобной доли. Пациент обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 29.12.21 г. выполнено удаление опухоли мозга, гистологический анализ: глиобластома G4 с неуточненным IDH-статусом. Консилиумом в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России очередным этапом показано проведение лучевой терапии в модификации бевацизумабом. На МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием от 18.01.2022 заключение: МР-картина продолженного роста глиобластомы в правой лобной доле, постцеребротомических изменений правой лобной доли. Диффузная церебральная атрофия.

За сутки до начала проведения комбинированной АСЛТ с бевацизумабом (25.01.2021) из локтевой вены пациента взята кровь на исследование. В лаборатории путём центрифугирования выделена сыворотка, в которой методом ИФА изучены уровни растворимых рецепторов VEGF, рассчитан коэффициент $K = sVEGFR1/sVEGFR2$. Установлено, что содержание sVEGFR1 соответствует 0,11 нг/мл, sVEGFR2 - 10,87 нг/мл sVEGFR3 - 47,8 нг/мл, значение коэффициента $K = 98,81$ отн. ед.

С 26.01.2022 г. по 05.03.2022 г. проведен курс стереотаксической лучевой терапии в модификации бевацизумабом с доставкой дозы посредством двух ротаций с использованием режима объемно-модулируемой арк-терапии (VMAT) на послеоперационное ложе опухоли головного мозга РОД 2Гр до СОД 60 Гр № 30 фракций с отступами от GTV для CTV 1,5 см с исключением критических структур и отступом от CTV для PTV 0,1 см.

Согласно инструкции препарата, один раз в две недели в виде внутривенной инфузии длительно в период лечения 27.01.2021 г., 10.02.2021 г., 24.03.2021 г. проводилось введение бевацизумаба 5 мг/кг (400 мг). Реакций на введение препарата не наблюдалось.

Начальный объем лечения: GTV=125,2 см³ (GTV по T1CU=55,6, GTV по FLAIR = 115,1), CTV=315,4 см³, PTV=350,1 см³.

На МРТ от головного мозга от 08.02.2021 г. на десятую фракцию лучевой терапии: МР картина глубокого патоморфоза, сокращения продолженного роста глиобластомы в правой лобной доле, постцеребротомических изменений правой лобной доли.

Положительная динамика. Диффузная церебральная атрофия. При пересмотре плана лучевой терапии получены следующие объемы: GTV10=100,1 см³ (GTV по T1CU = 42,0, GTV по FLAIR = 99,1), CTV10 = 308,5 см³, PTV10 = 339,1 см³. В соответствии полученных целевых объемов разработан новый план лечения.

При выполнении МРТ на двадцатую фракцию лучевой терапии от 22.02.2021 г. МР картина сокращения продолженного роста глиобластомы в правой лобной доле, значительная положительная динамика. При пересмотре плана лучевой терапии получены следующие объемы: GTV20 = 66,1 см³ (GTV по T1CU = 29,1, GTV по FLAIR = 65,4), CTV20 = 254,5 см³, PTV20 = 300,1 см³. В соответствии полученных целевых объемов разработан новый план лечения.

На тридцатую фракцию от 05.03.2021 г. на МРТ головного мозга картина сокращения продолженного роста глиобластомы в правой лобной доле, значительная положительная динамика. При пересмотре плана лучевой терапии получены следующие объемы: GTV30 = 25,4 см³ (GTV по T1CU = 15,2, GTV по FLAIR = 34,4), CTV30 = 180,4 см³.

Далее, при контрольном МРТ головного мозга от 04. 04. 2022 г. МР картина глубокого патоморфоза, постцеребротомических изменений правой лобной доли. Диффузная церебральная атрофия. Полный ответ с отсутствием накопления контраста.

Пример № 2

Больной А., 1973 года рождения. Диагноз: глиобластома левой височной доли головного мозга, состояние после хирургического лечения от 15.04.21 г. Без стадии. Клиническая группа 2.

Анамнез. В январе 2021 года был судорожный приступ с потерей сознания. При выполнении МРТ головного мозга выявлена опухоль левой височной доли.

15.04.2021 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России проведено удаление опухоли с применением интраоперационной навигации. Гистологический анализ: дифференциальный диагноз между анапластической олигодендроглиомой и глиобластомой, рекомендовано проведение молекулярно-генетических исследований 1p19q IDH1.

При пересмотре гистологических препаратов и ИГХ-препаратов морфологическая картина и иммунофенотип опухолевых клеток, характерный для глиобластомы, G4, на фоне анапластической астроцитомы, NOS.

На МРТ головного мозга от 21.05.2021 г. МР-картина постцеребротомических изменений в левой височной доле, остаточных контрастируемых опухолевых узлов в левых лобной и височной долях и островковой области со слиянием их областей отека. Очередным этапом лечения пациенту показано проведение стереотаксической лучевой терапии в модификации бевацизумабом.

За день до начала проведения комбинированной стереотаксической лучевой терапии с бевацизумабом (30.05.2021) из локтевой вены взята кровь на исследование. В лаборатории путём центрифугирования выделена сыворотка, в которой методом ИФА изучены уровни растворимых рецепторов VEGF, рассчитан коэффициент sVEGFR1/sVEGFR2 (R2/R1). Установлено, что уровень sVEGFR1 соответствует 0,03 нг/мл, sVEGFR2 - 14,59 нг/мл, sVEGFR3 - 38,3 нг/мл, коэффициент К = 486,3 отн.ед.

Проведено лечение. С 31.05.2021 г. по 12.07.2021 г. - курс стереотаксической лучевой терапии в модификации бевацизумабом с доставкой дозы посредством двух ротаций с использованием режима объемно-модулируемой арк-терапии (VMAT) на послеоперационное ложе опухоли головного мозга РОД 2 Гр до СОД 60 Гр № 30 фракций с отступами от GTV для CTV 1,5 см с исключением критических структур и

отступом от CTV для PTV 0,1 см.

Согласно инструкции препарата один раз в две недели в виде внутривенной инфузии длительно в период лечения 01.06.2021 г., 15.06.2021 г., 29.06.2021 г. проводилось введение бевацизумаба 5 мг/кг. Реакций на введение препарата не наблюдалось.

5 Начальный объем лечения: GTV = 120,4 см³ (GTV по T1CU = 55,6, GTV по FLAIR = 115,1), CTV = 315,4 см³, PTV = 350,1 см³.

На МРТ головного мозга от 11.06.2021 г. на десятую фракцию МР-картина постцеребротомических изменений в левой височной доле, остаточных контрастируемых
10 опухолевых узлов в левых лобной и височной долях и островковой области со сливанием их областей отека. Наличие положительной динамики. При пересмотре плана лучевой терапии получены следующие объемы: GTV10 = 115,3 см³ (GTV по T1CU = 30,4, GTV по FLAIR = 99,1), CTV10 = 308,5 см³, PTV10 = 339,1 см³. В соответствии полученных целевых объемов разработан новый план лечения.

15 На МРТ головного мозга от 28.06.2021 г. на двадцатую фракцию лучевой терапии картина постцеребротомических изменений в левой височной доле, остаточных контрастируемых опухолевых узлов в левых лобной и височной долях и островковой области со сливанием их областей отека. Наличие положительной динамики. При
20 пересмотре плана лучевой терапии получены следующие объемы: GTV20 = 85,3 см³ (GTV по T1CU = 24,3, GTV по FLAIR = 75,4), CTV10 = 275,6 см³, PTV10 = 315,1 см³. В соответствии полученных целевых объемов разработан новый план лечения.

На МРТ головного мозга от 12.07.2021 г. на тридцатую фракцию лучевой терапии картина постцеребротомических изменений в левой височной доле, остаточных
25 контрастируемых опухолевых узлов в левых лобной и височной долях и островковой области со сливанием их областей отека. Наличие положительной динамики. При пересмотре плана лучевой терапии получены следующие объемы: GTV30=90,4 см³ (GTV по T1CU=22,5, GTV по FLAIR = 64,5), CTV30=255,4 см³.

30 При выполнении контрольного исследования МРТ головного мозга через месяц после проведенного лечения 13.08.2021 картина постцереброто-мических изменений в левой височной доле, остаточных контрастируемых опухолевых узлов в левых лобной и височной долях и островковой области со сливанием их областей отека. Частичный ответ на проведенное лечение.

35 Пример № 3

Больной Ч., 1948 года рождения. Диагноз: глиобластома левой лобной-височной теменной области головного мозга, состояние после оперативного лечения (от 05.03.2022 г.). Без стадии. Клиническая группа 2.

Анамнез: 07.02.2022 г. впервые возникло нарушение речи. 08.02.2022 обратился к
40 неврологу по месту жительства. 11.02.22 г. выполнено МРТ головного мозга с контрастным усилением: очаговое образование левой височной доли головного мозга с перифокальным отеком, без смещения срединных структур.

Обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. 05.03.2022 г. выполнена костнопластическая краниотомия в левой лобной области, циторедуктивное удаление
45 глиальной опухоли в области зоны Брока с интраоперационным пробуждением.

Гистологическое исследование: морфологическая картина характерна для глиобластомы, NOS grade. ИГХ исследование: морфологическая картина и иммунофенотип опухолевых клеток в ткани головного мозга (GFAP+, S100+, p53-30%, ki67-35%) более характерны для глиобластомы, NOS grade 4. МРТ от 5. 04. 2022 г.:

состояние после костнопластической краниотомии в левой лобной области, циторедуктивного удаления глиальной опухоли, МР-картина остаточной многоузловой опухоли левой лобной доли с вазогенным отеком по периферии, контрастнегативных участков инфильтрации в правом полушарии мозга (структурно глиобластома grade 4 с отсевами). Очередным этапом показано проведение стереотаксической лучевой терапии в модификации бевацизумабом.

За день до начала проведения стереотаксической лучевой терапии в модификации бевацизумабом (17.04.2022 г.) из локтевой вены пациента взята кровь на исследование. В лаборатории путём центрифугирования выделена сыворотка, в которой методом ИФА изучены уровни растворимых рецепторов VEGF, рассчитан коэффициент $K = sVEGFR2/sVEGFR1$. Установлено, что уровень $sVEGFR1$ соответствует 0,33 нг/мл, $sVEGFR2$ - 10,06 нг/мл, $sVEGFR3$ - 80,4 нг/мл, коэффициент $K = 30,48$ отн. ед.

Проведено лечение. С 18.04.2022 г. по 31.05.2022 г. - курс стереотаксической лучевой терапии в модификации бевацизумабом с доставкой дозы посредством двух ротаций с использованием режима объемно-модулируемой арк-терапии (VMAT) на послеоперационное ложе опухоли головного мозга РОД 2 Гр до СОД 60 Гр № 30 фракций с отступами от GTV для CTV 1,5 см с исключением критических структур и отступом от CTV для PTV 0,1 см. Согласно инструкции препарата, один раз в две недели в виде внутривенной инфузии проводилось введение бевацизумаба 5 мг/кг длительно в период лечения 18.04.2022 г., 02.05.2022 г., 16.05.2022 г. Реакций на введение препарата не наблюдалось.

Начальный объем лечения: $GTV = 49,6 \text{ см}^3$ (GTV по T1CU = 16,1, GTV по FLAIR = 50,2), $CTV = 276,1 \text{ см}^3$, $PTV = 305,7 \text{ см}^3$.

На МРТ головного мозга от 29.04.2022 г. на десятую фракцию МР-картина постцеребротомических изменений в левом полушарии мозга; уменьшения контраст-позитивных участков остаточной ткани в левых лобной, теменной долях, сохранения отека в левом и правом полушариях мозга. Положительная динамика. При пересмотре плана лучевой терапии получены следующие объемы: $GTV_{10} = 48,5 \text{ см}^3$ (GTV по T1CU = 15,9, GTV по FLAIR = 49,1), $CTV_{10} = 276,1 \text{ см}^3$, $PTV_{20} = 300,1 \text{ см}^3$. В соответствии с полученными целевыми объемами разработан новый план лечения.

На МРТ головного мозга от 17.05.2022 г. на двадцатую фракцию МР-картина постцеребротомических изменений в левом полушарии мозга; стабилизация контраст-позитивных участков остаточной ткани в левых лобной, теменной долях, сохранения отека в левом и правом полушариях мозга. Стабилизация процесса. При пересмотре плана лучевой терапии получены следующие объемы: $GTV_{20} = 48,0 \text{ см}^3$ (GTV по T1CU = 15,8, GTV по FLAIR = 49,0), $CTV_{20} = 270,2 \text{ см}^3$, $PTV_{10} = 295,4 \text{ см}^3$. В соответствии полученных целевых объемов разработан новый план лечения.

На МРТ головного мозга от 31.05.2022 г. на тридцатую фракцию МР-картина постцеребротомических изменений в левом полушарии мозга; уменьшения контраст-позитивных участков остаточной ткани в левых лобной, теменной долях, сохранения отека в левом и правом полушариях мозга. Стабилизация процесса. При пересмотре плана лучевой терапии получены следующие объемы: $GTV_{30} = 47,9 \text{ см}^3$ (GTV по T1CU = 15,7, GTV по FLAIR = 45,0), $CTV_{30} = 267,2 \text{ см}^3$, $PTV_{30} = 290,1 \text{ см}^3$.

При выполнении контрольного исследования МРТ головного мозга через месяц после проведенного лечения 30.06.2022 г. картина постцеребротомических изменений в левой височной доле, остаточных контрастируемых опухолевых узлов в левых лобной

и височной долях и островковой области со сливанием их областей отека. Частичный ответ на проведенное лечение. МР-картина постцеребротомических изменений в левом полушарии мозга; стабилизация контраст-позитивных участков остаточной ткани в левых лобной, теменной долях, сохранения отека в левом и правом полушариях мозга.

5 Стабилизация процесса.

Приведенные клинические примеры демонстрируют возможность прогнозирования эффективности комбинированной адаптивной стереотаксической лучевой терапии с бевацизумабом (ещё до ее проведения) у мужчин с глиальными опухолями головного мозга: стабилизацию процесса при уровне sVEGFR3 80 нг/мл и выше и величине
10 коэффициента К, равном 135 отн. ед. и ниже; частичный ответ при уровне sVEGFR3 52 нг/мл и ниже и величине коэффициента К выше 135 отн. ед.; полный ответ при уровне sVEGFR3 52 нг/мл и ниже и величине коэффициента К 135 отн. ед. и ниже в сыворотке крови.

Технико-экономическая эффективность способа заключается в том, что на этапе до
15 комбинированного химиолучевого воздействия возможно прогнозировать эффективность комбинированной адаптивной стереотаксической лучевой терапии с бевацизумабом у мужчин с глиальными опухолями головного мозга. При этом уровень sVEGFR3 и коэффициент $K = sVEGFR2 / sVEGFR1$ в сыворотке крови служат информативными лабораторными тестами для предикторной оценки ответа на лечение.

20 Клиническое применение предлагаемого способа поможет выделять группы больных с разной эффективностью, ещё до проведения комбинированной АСЛТ с бевацизумабом, что, в свою очередь, даёт возможность вычленять группы пациентов с недостаточной эффективностью применяемого метода, для которых целесообразно разрабатывать дополнительные лечебные воздействия, например, направленные на VEGFR3. Способ
25 экономичен, доступен.

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования эффективности комбинированной адаптивной стереотаксической лучевой терапии с бевацизумабом у мужчин со злокачественными
30 глиомами головного мозга, заключающийся в том, что после хирургического удаления опухоли и за день до начала проведения химиолучевого лечения в сыворотке крови пациента методом иммуноферментного анализа определяют уровень растворимых рецепторов VEGF, нг/мл: sVEGFR1, sVEGFR2, sVEGFR3, рассчитывают коэффициент К, как соотношение уровня sVEGFR2 к уровню sVEGFR1, при уровне sVEGFR3, равном
35 80 нг/мл и выше, и коэффициенте К, равном 135 или ниже, прогнозируют стабилизацию процесса после лечения, при уровне sVEGFR3, равном 52 нг/мл или ниже, и коэффициенте К выше 135 прогнозируют частичный ответ на лечение, при уровне sVEGFR3, равном 52 нг/мл или ниже, и коэффициенте К, равном 135 или ниже, прогнозируют полный ответ на лечение.

40

45