

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2778607

Способ комбинированного лечения больных с метастатическим поражением головного мозга немелкоклеточным раком легкого

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

Авторы: *Вошедский Виталий Игоревич (RU), Дженкова Елена Алексеевна (RU), Власов Станислав Григорьевич (RU), Саун Павел Георгиевич (RU), Командиров Максим Александрович (RU), Култышева Юлия Александровна (RU), Гусарева Марина Александровна (RU), Родионова Ольга Геннадьевна (RU), Карнаухова Елена Александровна (RU)*

Заявка № 2021134160

Приоритет изобретения **23 ноября 2021 г.**

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **22 августа 2022 г.**

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает **23 ноября 2041 г.**



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61N 5/00 (2022.05)

(21)(22) Заявка: 2021134160, 23.11.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.11.2021

Дата регистрации:
22.08.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 23.11.2021

(45) Опубликовано: 22.08.2022 Бюл. № 24

Адрес для переписки:

344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63,
ФГБУ "Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии",
Ишониной О.Г.

(72) Автор(ы):

Вошедский Виталий Игоревич (RU),
Дженкова Елена Алексеевна (RU),
Власов Станислав Григорьевич (RU),
Сакун Павел Георгиевич (RU),
Командиров Максим Александрович (RU),
Култышева Юлия Александровна (RU),
Гусарева Марина Александровна (RU),
Родионова Ольга Геннадьевна (RU),
Карнаухова Елена Александровна (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 2751086 C1, 08.07.2021. RU
2728192 C1, 28.07.2020. EA 37057 B1, 29.01.2021.
US 20200190183 A1, 18.06.2020. WO 2012177624
A2, 27.12.2012. КИТ О. И. и др. Современные
представления о комбинации лучевой терапии
с антиангиогенными препаратами в лечении
больных с метастатическим поражением
головного мозга. Сибирский онкологический
журнал. 2020, (см. прод.)

(54) Способ комбинированного лечения больных с метастатическим поражением головного мозга
немелкоклеточным раком легкого

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины,
а именно к онкологии и радиотерапии, и может
быть использовано для комбинированного
лечения больных с метастатическим поражением
головного мозга немелкоклеточным раком
легкого. Пациенту с гистологически
верифицированным диагнозом
немелкоклеточного рака легкого и
установленным по данным магнитно-резонансной
томографии (МРТ) головного мозга

метастатическим поражением головного мозга
изготавливают трехслойную стереотаксическую
маску. В условии масочной фиксации выполняют
топометрическую спиральную рентгеновскую
компьютерную томографию (СРКТ) головного
мозга с аксиальным шагом 1 мм. Далее с
помощью программного обеспечения проводят
совмещение мультимодальных изображений МРТ
и СРКТ, оконтуривание критических структур и
метастатических очагов в головном мозге. С

помощью радиотерапевтического программного обеспечения проводят расчет и верификацию плана лучевой терапии. На следующий день производят однократную внутривенную инфузию бевацизумаба в дозе 5 мг/кг. Через сутки проводят лучевую терапию в режиме стереотаксической радиохирургии на область метастатического

поражения с РОД 20-24 Гр, СОД 20-24 Гр №1 фракция. Способ повышает эффективность и переносимость стереотаксической радиохирургии метастатического поражения головного мозга немелкоклеточным раком легкого за счет противоопухолевого и противоотечного эффектов бевацизумаба. 1 пр.

(56) (продолжение):
19(1), стр. 119-125.

R U 2 7 7 8 6 0 7 C 1

R U 2 7 7 8 6 0 7 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61N 5/00 (2022.05)(21)(22) Application: **2021134160, 23.11.2021**(24) Effective date for property rights:
23.11.2021Registration date:
22.08.2022

Priority:

(22) Date of filing: **23.11.2021**(45) Date of publication: **22.08.2022** Bull. № 24

Mail address:

344037, g. Rostov-na-Donu, ul. 14-ya Liniya, 63,
FGBU "Natsionalnyj meditsinskij issledovatel'skij
tsentr onkologii", Ishoninoj O.G.

(72) Inventor(s):

**Voshedskii Vitalii Igorevich (RU),
Dzhenkova Elena Alekseevna (RU),
Vlasov Stanislav Grigorevich (RU),
Sakun Pavel Georgievich (RU),
Komandirov Maksim Aleksandrovich (RU),
Kultysheva Iuliia Aleksandrovna (RU),
Gusareva Marina Aleksandrovna (RU),
Rodionova Olga Gennadevna (RU),
Karnaikhova Elena Aleksandrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

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

(54) METHOD FOR COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC BRAIN LESION WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to the field of medicine, namely oncology and radiotherapy, and can be used for the combined treatment of patients with metastatic brain lesion with non-small cell lung cancer. A three-layer stereotactic mask is made for a patient with a histologically verified diagnosis of non-small cell lung cancer and a metastatic brain lesion established by magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. In the condition of mask fixation, topometric spiral X-ray computed tomography (SXCT) of the brain is performed with an axial step of 1 mm. Then, with the help of software, multimodal images of MRI and SXCT are combined, delineation of critical structures and

metastatic foci in the brain is carried out. With the help of radiotherapy software, the calculation and verification of the radiation therapy plan is carried out. The next day, a single intravenous infusion of bevacizumab is performed at a dose of 5 mg/kg. A day later, radiation therapy is performed in the mode of stereotactic radiosurgery on the area of metastatic lesion with a SBD of 20-24 Gy, TBD of 20-24 Gy No. 1 fraction.

EFFECT: method increases the efficiency and tolerability of stereotactic radiosurgery of metastatic brain lesion by non-small cell lung cancer due to the antitumor and decongestant effects of bevacizumab.

1 cl, 1 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии и радиотерапии, и может быть использовано для лечения больных с метастатическим поражением головного мозга немелкоклеточным раком легкого.

Метастатическое поражение головного мозга (МППГМ) злокачественными опухолями - наиболее часто встречающиеся интракраниальные новообразования. В связи с успехами онкологии, в целом, длительность жизни пациентов увеличивается и, следовательно, возрастает частота регистрации МППГМ.

Источником метастатического поражения головного мозга чаще всего является рак легких (40%), рак молочной железы (10-20%), рак почки (5-7%), меланома (3-15%), рак желудка-кишечного тракта (4-6%), онкогинекологическая патология (5%), без первичного выявленного очага (5%) (см. Alexandru D., Bota d., Linskey M., Epidemiology of central nervous system metastases // Progress in neurological surgery. – 2012. – Т. 25. С. 13-29). Развитие МППГМ является фактором неблагоприятного прогноза: медиана выживаемости у больных с неоперабельными МППГМ составляет только 51 день.

Поэтому, эффективная терапия и локальный контроль МППГМ имеет первостепенное значение для прогноза и качества жизни пациентов (см. Голанов А., Банов С., Ильялов С., Ветлова Е., et al., Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга // Злокачественные опухоли. - 2014. 3(10). С. 137-140).

В настоящее время, локальное лечение (стереотаксическая радиотерапия и хирургическое лечение) являются важнейшими компонентами мультидисциплинарного подхода в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга. В последние десятилетия радиохирургия стала использоваться в первой линии терапии пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Имеющиеся клинические данные подтверждают высокую эффективность радиохирургии в достижении высокого локального контроля метастазов в головном мозге (см. Голанов А., Банов С., Ветлова Е., Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения // Вопросы онкологии. - 2015. - Т. 61. № 4. С. 530 - 545).

Развитие метастазов сопровождается быстрой и неконтролируемой пролиферацией опухолей. Одним из основных процессов, играющих огромную роль в прогрессировании опухолей, является ангиогенез (см. Bergers G., Benjamin L.E. Tumorigenesis and the angiogenic switch // Nat Rev Cancer. - 2003. - 3. - Р. 401-10). Для того, чтобы образовались новые кровеносные сосуды, опухоль посылает сигналы, инициирующие их образование вокруг и внутри неё. Образование кровеносных сосудов – сложный процесс, в котором участвуют различные типы клеток. Регуляция этого процесса осуществляется большим количеством факторов (стимуляторов и ингибиторов), действие которых должно быть сбалансировано (см. Sledge G., Miller K., Novotni W. et al. Phase II trial of single –agent rhumab VEGF (recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial cell growth factor) in patients with relapsed metastatic breast cancer // Proc Fv Soc Clin Oncol. – 2000. – 19 (Abstract 5C)). Переход на этап ангиогенного роста опухоли называется «ангиогенным переключением». Экспериментально на опухолях разных типов доказано, что ангиогенное переключение наблюдается на различных этапах прогрессирования процесса. (см. Bergers G., Benjamin L.E. Tumorigenesis and the angiogenic switch // Nat Rev Cancer. – 2003. – 3. – Р. 401-10). Новые сосуды продолжают образовываться непрерывно во время роста опухоли. Основным, наиболее изученным стимулятором ангиогенеза является ростовой фактор сосудистого эндотелия (VEGF), который играет главную роль в васкуло- и ангиогенезе как в нормальных, так и в патологических условиях. Многочисленные исследования показали, что в тканях опухоли усиливается экспрессия VEGF и повышается концентрация VEGF в циркулирующей крови (см. Brown L.F., Berse,

Jackman R.W. et al. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in breast cancer // *Hum Pathol* – 1995 – 26. – P. 86-91). Описана достоверная ассоциация между уровнями VEGF в плазме и стадией заболевания или наличием метастазирования (см. Karayiannakis A.J., Bolanaki H., Syrigos K.N. et al. Serum vascular endothelial growth factor levels in pancreatic cancer patients correlate with advanced and metastatic disease and poor prognosis // *Cancer Lett.* – 2003. – 194. – P. 119-24).

Учитывая вышеперечисленные факты, проводилась крупные исследования по возможному воздействию на сосудистый фактор развития опухолевого процесса. Рассмотрены варианты воздействия на неоангиогенез с помощью антиангиогенных препаратов, в частности бевацизумаба - моноклонального антитела, которое селективно связывается и ингибирует биологическую активность фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). На сегодняшний день бевацизумаб одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения метастатического немелкоклеточного рака легких, рецидивирующих глиобластом, метастатического колоректального рака и других (см. FDA Approval for Bevacizumab, Accessed December 7, 2015. Available from: <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-bevacizumab>).

Эффективность применения его у больных с метастатическим поражением головного мозга достоверно не подтверждена. Предпринимались попытки комбинировать прием бевацизумаба с облучением всего головного мозга (ОВГМ) при неоперабельном метастатическом поражении, продемонстрировавшие, в некоторых случаях, эффективность такого подхода (см. Lévy C, Allouache D, Lacroix J, et al. REBECA: a phase I study of bevacizumab and whole-brain radiation therapy for the treatment of brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol* 2014;25:2351-6. [PubMed]). Недостатком вышеописанного способа является то, что ОВГМ у пациентов с хорошим прогнозом общей выживаемости не обеспечивает достаточный интракраниальный контроль метастатических очагов. ОВГМ может быть сомнительной опцией при радиорезистентных метастазах, при этом 12-месячный локальный контроль не превышает 15% (см. Sahgal A., Soliman H., Larson D., Whole-brain radiation therapy of brain metastasis // *Progress in neurological surgery.* - 2012. - Т. 25. С. 82-95). ОВГМ ухудшает качество жизни, увеличивает риск нейрокогнитивных расстройств, а также может быть причиной развития лейкоэнцефалопатии и социальной дезадаптации пациента. Риск лейкоэнцефалопатии возрастет с увеличением разовой дозы радиации и возрастом пациента (см. Ebi J., Sato H., Nakajima M., Shishido F., Incidence of leukoencephalopathy after whole-brain radiation therapy for brain metastases // *International journal of radiation oncology, biology, physics.* - 2013. - Т. 85. № 5. С. 1212-1217).

Техническим результатом настоящего изобретения является разработка способа, позволяющего повысить эффективность и переносимость стереотаксической радиохирургии метастатического поражения головного мозга немелкоклеточного рака легкого.

Технический результат достигается тем, что пациенту с гистологически верифицированным диагнозом немелкоклеточного рака легкого и установленным по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга метастатическим поражением головного мозга, для проведения стереотаксической радиохирургии с целью обеспечения фиксации на терапевтическом столе изготавливают трехслойную стереотаксическую маску, в условиях масочной фиксации выполняют топометрическую спиральную рентгеновскую компьютерную томографию (СРКТ) головного мозга с аксиальным шагом 1мм, далее с помощью программного обеспечения проводят совмещение мультимодальных изображений МРТ и СРКТ, оконтуривание критических

структур и метастатических очагов в головном мозге, с помощью радиотерапевтического программного обеспечения проводят расчет и верификацию плана лучевой терапии, на следующий день производят однократную внутривенную инфузию бевацизумаба в дозе 5 мг/кг, через сутки проводят лучевую терапию в режиме стереотаксической радиохирургии на область метастатического поражения с РОД 20-24 Гр, СОД 20-24 Гр №1 фракция.

Применение способа позволяет повысить локальный контроль метастатического процесса в головном мозге.

Для решения поставленной задачи, способ включает изготовление трехслойной стереотаксической маски, проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) исследования головного мозга с внутривенным контрастным усилением в трехмерных режимах, проведение лучевой терапии в режиме стереотаксической радиохирургии с РОД 20-24 Гр за 1 фракцию. Новым является то, что за сутки до сеанса лучевой терапии будет производиться однократная внутривенная инфузия бевацизумаба в дозе 5 мг/кг.

Разработанный способ позволяет повысить эффективность и переносимость стереотаксической радиохирургии метастатического поражения головного мозга немелкоклеточным раком легкого за счет противоопухолевого и противоотечного эффектов бевацизумаба.

Способ выполняется следующим образом.

Пациенту с гистологически верифицированным диагнозом немелкоклеточного рака легкого и установленным по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастным усилением в трехмерных режимах метастатическим поражением головного мозга, для проведения стереотаксической радиохирургии с целью обеспечения фиксации на терапевтическом столе изготавливается трехслойная стереотаксическая маска. В условии масочной фиксации выполняется топометрическая спиральная рентгеновская компьютерная томография (СРКТ) головного мозга с аксиальным шагом 1 мм. Далее с помощью программного обеспечения проводится совмещение мультимодальных изображений (МРТ и СРКТ), оконтуривание критических структур и метастатических очагов в головном мозге. С помощью радиотерапевтического программного обеспечения проводится расчет и верификация плана лучевой терапии. На следующий день производится однократная внутривенная инфузия бевацизумаба в дозе 5 мг/кг. Через сутки проводят сеанс лучевой терапии в режиме стереотаксической радиохирургии на область метастатического поражения с РОД 20-24 Гр, СОД 20-24 Гр №1 фракция.

Приводим клинический пример применения способа.

Пациент О., 57 лет с диагнозом: Центральный рак верхней доли левого легкого, сT4NxM1, ст. IV, метастатическое поражение легких, костей, головного мозга. Клиническая группа 2. ИГХ-исследование - морфологическая картина и иммунофенотип опухолевых клеток в объеме исследуемого материала (PanCk+, TTF-1+) соответствуют аденокарциноме. МРТ головного мозга - немногочисленные супратенториальных очаговые образования головного мозга (с учетом МР-характеристик и типа накопления КВ соответствует метастатическим образованиям).

Выполнено изготовление трехслойной стереотаксической маски, проведена СРКТ топометрическое исследование и МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением в режиме 3D BRAVO. Оконтуривание критических структур и планирование лучевой терапии проводилось в системе планирования BrainLAB, Elements.

На следующий день произведена однократная внутривенная инфузия бевацизумаба (5 мг/кг) 400мг в/в капельно за 90 минут. Через сутки проведен сеанс дистанционной

лучевой терапии на линейном ускорителе Novalis Tx, Varian: с использованием технологии стереотаксической радиохирургии, посредством 10-ти динамических ротаций на область метастазов левой лобной доли 1,59 см³ и 0,24 см³; правой лобной доли 0,43 см³ и 0,99 см³; правой теменной доли 0,03 см³ и 0,09 см³; левой височной доли 0,08 см³; левой теменной доли 0,08 см³; левой затылочной доли 0,03 см³; червя мозжечка 0,13 см³; РОД 24Гр, СОД 24 Гр № 1 фракция.

Пациент обследован через 1 месяц от проведенного лечения – отмечен полный регресс ранее выявленных образований.

Данным способом было пролечено 15 больных с метастатическим поражением головного мозга немелкоклеточным раком легкого.

Технико-экономическая эффективность способа повышает эффективность и переносимость стереотаксической радиохирургии метастатического поражения головного мозга немелкоклеточным раком легкого за счет противоопухолевого и противоотечного эффектов бевацизумаба.

(57) Формула изобретения

Способ комбинированного лечения больных с метастатическим поражением головного мозга немелкоклеточным раком легкого, заключающийся в том, что пациенту с гистологически верифицированным диагнозом немелкоклеточного рака легкого и установленным по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга метастатическим поражением головного мозга, для проведения стереотаксической радиохирургии с целью обеспечения фиксации на терапевтическом столе изготавливают трехслойную стереотаксическую маску, в условии масочной фиксации выполняют топометрическую спиральную рентгеновскую компьютерную томографию (СРКТ) головного мозга с аксиальным шагом 1 мм, далее с помощью программного обеспечения проводят совмещение мультимодальных изображений МРТ и СРКТ, оконтуривание критических структур и метастатических очагов в головном мозге, с помощью радиотерапевтического программного обеспечения проводят расчет и верификацию плана лучевой терапии, на следующий день производят однократную внутривенную инфузию бевацизумаба в дозе 5 мг/кг, через сутки проводят лучевую терапию в режиме стереотаксической радиохирургии на область метастатического поражения с РОД 20-24 Гр, СОД 20-24 Гр №1 фракция.