



УКРАЇНА

(19) UA (11) 33718 (13) A

(51) 6 A61N1/40, A61N5/00, A61N5/10

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ТЕРМОРАДІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РАК ЛЕГЕНІ

(21) 99031706

(22) 26.03.1999

(24) 15.02.2001

(33) UA

(46) 15.02.2001, Бюл. № 1, 2001 р.

(72) Смоланка Іван Іванович

(73) Український науково-дослідний інститут онкології та радіології Міністерства охорони здоров'я України

(57) Спосіб терморадіотерапії хворих на рак легені, що включає передопераційну променеву терапію та гіпертермію, який відрізняється тим, що гіпертермія проводиться у магнітному полі високої частоти безпосередньо перед гамаопроміненням разовою дозою 5 Грей щоденно до сумарної дози 20 Грей, а хірургічна операція виконується через 24-48 годин після терморадіотерапії

Заявка відноситься до галузі медицини, а саме, до терапії злоякісних пухлин.

З метою девіталізації клітин злоякісної пухлини перед операцією у хворих на рак легені, особливо при локально поширених формах раку, використовують променеву [1], хіміо- [2] та хіміо-променеву терапії [3]. Однак існують хіміо- та радіорезистентні форми злоякісних пухлин, мало чутливі до опромінення та хіміотерапії. Ефективність передопераційної променевої та хіміотерапії в таких випадках різко обмежена. Останнім часом в онкології почали використовувати гіпертермію як засіб посилення протипухлинної дії радіотерапії [4, 5] за рахунок селективного впливу електромагнітного нагріву на злоякісні клітини, що знаходяться у радіорезистентній фазі мітотичного циклу (пізня S-фаза).

Нам відоме лише одне джерело інформації в якому згадується про застосування гіпертермії та радіотерапії при лікуванні хворих на рак легені, яке ми обрали прототипом пропонованого винаходу - Karasava K., Muta N., Nagakava K. et al. Thermoradiotherapy in the treatment of locally advanced nonsmall cell lung cancer. Int.J.Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1994, Dec. 1; 30(5) : 1171-1177. Авторами у 19 хворих на рак легені проведена передопераційна радіотерапія сумарною дозою 40-50 Грей методом мілкового фракціонування дози (разовою дозою 2,2-2,3 Грей). Гіпертермію проводили двічі на тиждень після сеансу опромінення. Тривалість передопераційної терапії становила більше 4 тижнів, приблизно стільки ж часу проходило до моменту операції. Таким чином, від початку терморадіотерапії до операції проходило більше 8 тижнів. Лише у 9 хворих після терморадіотерапії була можливість виконати оперативне втручання. Іншим, через прогресування пухлинного процесу або ускла-

дненням під час лікування, в оперативному методі було відмовлено. Летальність після лікування становила 21%.

Позитивним у прототипі є те, що передопераційна сполучена дія опромінення та гіпертермії приводила до посилення дистрофічних змін у клітинах пухлини, порівнюючи з самостійною променевою терапією.

Суттєвим недоліком такої схеми є тривалість передопераційного лікування. В цей час у частини хворих спостерігаються признаки активації пухлинного процесу, зростають сторонні реакції (лейкопенія, астенізація, погіршується загальний стан), розвивається фіброз легеневої тканини, що ускладнює умови виконання оперативного втручання, призводить до збільшення післяопераційних ускладнень та летальності і навіть до відмови від операції взагалі.

Враховуючи недоліки такого традиційного режиму опромінення перед операцією - значну тривалість доопераційного періоду (близько 8 тижнів) та пов'язану з цим небезпеку відновлення пухлинного росту, метастазування злоякісних клітин, а також збільшення післяопераційних ускладнень - ми віддавали перевагу інтенсивній методиці передопераційної променевої терапії, коли за короткий період до пухлини та зон регіонарного метастазування підводились великі фракції іонізуючого опромінення (по 5 Грей), а хірургічне лікування було можливе вже через 24-48 годин після закінчення опромінення.

Для девіталізації злоякісних клітин, що знаходяться у радіорезистентній фазі мітотичного циклу, використовували гіпертермію у магнітному полі високої частоти (ВЧ) перед сеансом опромінення. Використання магнітного поля ВЧ-діапазону завдяки фізичній особливості генерувати тепло пе-

(19) UA (11) 33718 (13) A

реважно у кровонаповнених тканинах (легенях) без теплового uszkodження підшкірно-жирової клітковини та спинного мозку найбільш перспективно для цілеспрямованого впливу на пухлини легень. Крім того, щільність цих енергетичних струмів (нагрів) найбільша у крові завдяки еритроцитам - найбільшим за розміром часткам ізолятора, що містять магнітодіалектрик - гемоглобін.

В основу винаходу поставлено задачу - підвищити ефективність способу терморадіотерапії хворих на рак легень шляхом застосування локальної гіпертермії у магнітному полі ВЧ безпосередньо перед сеансом крупнофракційного гамаопромінення, що забезпечить посилення девіталізації злоякісних клітин перед хірургічною операцією та покращить безпосередні та віддалені результати лікування.

Проголошена задача вирішується у таким спосіб.

Спочатку проводиться топометрична підготовка хворого для наступної терморадіотерапії - визначаються точні координати розташування патологічного вогнища у просторі або на площині, включаючи шляхи регіонарного метастазування. В зону опромінення включали первинний осередок раку легень та ділянки регіонарного лімфатичного колектора: бронхопульмональні, кореня легень, біфуркаційні, трахеобронхіальні, паратрахеальні вузли з обох сторін до рівня яремної вирізки.

Безпосередньо перед сеансом гаматерапії протягом 40 хвилин проводили сеанс локальної гіпертермії у магнітному полі ВЧ. Для цього застосовували – "Пристрій для високочастотної терапії внутрішніх органів" (патент України № 25542А від 30.10.98. Мединець Ю. Р., Смоланка І. І.). Частота генерації електромагнітного поля 27,12 МГц, максимальна вихідна потужність 300 Вт, напруженість магнітного поля 1 Гаус. Температура в області пухлини під час сеансу магнітотермії сягала 42 градусів за Цельсієм. Одразу після магнітотермії проводили сеанс гамаопромінення.

Опромінення пухлини легень здійснювали щоденно на апараті "Рокус" в статичному режимі з двох зустрічних полів разовою дозою 5 Грей. Сумарна доза становила 20 Грей. Операцію виконували через 1-2 доби після закінчення терморадіотерапії.

В клініці Українського науково-дослідного інституту онкології та радіології (УНДІОР) МОЗ України запропонований спосіб використано при лікуванні 50 хворих на рак легень. В усіх випадках після терморадіотерапії намічений план лікування був доведений до кінця, не виникало умов, які б призвели до відмови від операції: 45 хворим проведені радикальні операції, 5 - пробні. Контрольну групу склали 98 хворих на рак легень, яким проводилася тільки передопераційна гаматерапія: 87 радикальних операцій і 11 - пробних. Слід відмітити, що передопераційна терморадіотерапія не ускладнювала хід оперативного втручання, не збільшувала кількості післяопераційних ускладнень. Так, післяопераційні ускладнення виникли у 7 (14%) хворих після терморадіотерапії і 25 (25,5%) хворих після гаматерапії. В основній групі помер лише один хворий (2%), в той час як в контрольній групі - 8 (8,2%).

Патогістологічні дослідження операційного матеріалу первинних ракових пухлин легень довели, що незалежно від гістологічного різновиду та ступеня диференційовки плоскоклітинних карцином і аденокарцином, терморадіотерапія призводить до просторих незворотних змін у ракових клітинах з втратою їх ядерного (генетичного) апарату (каріопікноз, каріорексис, каріолізис). Осередки коагуляційного та колікваційного некрозів пухлинної паренхіми у поєднанні з крововиливами, фібриноідними набряками строми карцином є морфологічними еквівалентами нежиттєздатності карцином під впливом терморадіотерапії. Морфометричні показники об'ємного вмісту залишків життєздатної пухлинної паренхіми після терморадіотерапії становлять: в плоскоклітинних карциномах - (36,9±6,6)% проти контролю - (40,8±4,9)%, а в аденокарциномах - (32,3±7,1)% проти контролю - (50,0±4,3)%. Таким чином, завдяки цілеспрямованому антибластичному втручанню на передопераційному етапі лікування хворих на рак легень можна досягти вірогідного зменшення вмісту пухлинної паренхіми в карциномах. Попередні дані свідчать про зростання тривалості життя в основній групі. Трирічний період спостереження прожили 62% хворих в основній групі та 51% хворих у контрольній групі.

У якості прикладів конкретного виконання приводимо витяги з історій хвороби 2 хворих.

#### 1. Приклад конкретного використання.

Хворий Г., 65 років (історія хвороби № 91-1926) поступив у клініку УНДІОР 20.03.91. Після обстеження був встановлений діагноз: рак нижньодольового бронху з переходом на верхньодольовий та головний бронх зліва, метастази в лімфатичних вузлах кореня лівої легень Т3N1M0 стадія 3А. З 3.04.91 по 7.04.91 проведений передопераційний курс гаматерапії (разова доза 5 Грей щоденно до сумарної дози 20 Грей). Перед сеансом опромінювання проводилася магнітотермія протягом 40 хвилин. Частота генерації електромагнітного поля 27,12 МГц, максимальна вихідна потужність 300 Вт, напруженість магнітного поля 1 Гаус. Температура в області пухлини під час сеансу магнітотермії сягала 42 градусів за Цельсієм. Через 48 годин після терморадіотерапії виконана операція 9.04.91 - розширена пневмонектомія зліва. Патогістологічне дослідження № 5712-18/91: пухлина легень має будову плоскоклітинного раку. В пухлині обширні некрози. В лімфатичних вузлах кореня легень метастазів раку не виявлено. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. 26.04.91 хворий був виписаний з клініки у задовільному стані. За даними на 23.04.98 хворий перебував у задовільному стані, без прикмет прогресування хвороби.

#### 2. Приклад конкретного використання:

Хворий Б., 52 роки (історія хвороби № 92-3069) поступив у клініку УНДІОР 22.05.92. Після обстеження був встановлений діагноз: рак нижньодольового бронху з розповсюдженням на дистальний відділ головного бронху зліва. Метастази у бронхопульмональних лімфатичних вузлах. Т3N1M0. Стадія 3А. З 2.06.92 по 6.06.92 проведений передопераційний курс гаматерапії (разова доза 5 Грей щоденно до сумарної дози 20 Грей). Перед сеансом опромінювання проводилася маг-

нітотермія протягом 40 хвилин. Частота генерації електромагнітного поля 27,12 мГц, максимальна вихідна потужність 300Вт, напруженість магнітного поля 1 Гаус. Температура в області пухлини під час сеансу магнітотермії сягала 42 градусів за Цельсієм. Через 2 доби 8.06.92 операція - пневмонектомія зліва. Патогістологічне дослідження № 8638-44 від 11.06.92: пухлина легені має будову плоскоклітинного раку після комбінованого лікування. Об'ємна доля життєдіяльної пухлинної паренхіми  $22,8 \pm 7,8\%$ . В лімфатичних вузлах метастази раку. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. 24.06.92 хворий був виписаний із клініки у задовільному стані. За даними на 15.05.98 хворий перебував у задовільному стані, без прикмет прогресування хвороби.

Джерела інформації.

1. Переслегин И. А., Куницын А. Г., Алейников Г. Е. Комбинированное лечение больных раком легкого с предоперационным облучением // Мед. Радиология. – 1977. - № 6. - С. 3-8.

2. Elias A., Skarin A., Leong T. Neoadjuvant therapy for surgically staged IIIA N2 non-small cell lung cancer. Lung cancer. 1997. May 17(1): 146-161.

3. Green M., Barkley J. Intensity of neoadjuvant therapy in resectable non-small cell lung cancer. Lung cancer. 1997. Jun; 17 Suppl. 1: 111-119.

4. Жаврид Э. А., Осинский С. П., Фрадкин С. З. Гипертермия и гипергликемия в онкологии. - Киев: Наукова думка, 1987. - 256 с.

5. Галахин К. А., Ганул В. Л., Зотиков Л. А. Ультразвуковые эффекты в опухолях при лучевом и термическом воздействиях и при их сочетании // Гипертермия в онкологии: 2-ой Всесоюзный симпозиум с международным участием. - Минск, 1990. - Т. 1. - С.84.

6. Karasava K., Muta N., Nagakava K. et al. Thermoradiotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. Int.J.Radiat. Oncol.Biol.Phys. 1994 Dec.1; 30(5): 1171-1177 (прототип).

7. Мединець Ю. Р., Смоланка І. І. Пристрій для високочастотної терапії внутрішніх органів. Патент України № 25542 А від 30.10.98.

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2001 р. Формат 60х84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---