



УКРАЇНА

(19) UA (11) 24786 (13) U
(51) МПК (2006)
A61N 5/10
A61K 31/17

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОПРОМІНЕННЯ ДОРОСЛИХ ХВОРИХ З ПЕРВИННИМИ ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

1

(21) u200703238

(22) 26.03.2007

(24) 10.07.2007

(46) 10.07.2007, Бюл. № 10, 2007 р.

(72) Лазар Дмитро Анатолійович, Мечев Дмитро Сергійович, Розуменко Володимир Давидович, Чеботарьова Тетяна Іллівна

(73) НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П.Л.ШУПИКА

(57) Спосіб опромінення дорослих хворих з первинними злоякісними пухлинами головного мозку шляхом попереднього виконання хірургічного втручання, гістологічного дослідження пухлини і проведення післяопераційної чи самостійної променевої терапії, який **відрізняється** тим, що пацієнтів опромінюють двічі на добу з інтервалом між сеансами 4-5 годин разовою осередковою дозою 1,2 та 1,5 Грей (далі Гр) залежно від ступеня злоякісності пухлин, у хворих з пухлинами високого ступеня злоякісності на першому етапі лікування опромінюють весь головний мозок незалежно від розмірів пухлини разовою осередковою дозою (далі РОД) 1,5Гр до сумарної осередкової дози

2

(далі СОД) 39-45Гр, на другому етапі розміри полів зменшують до 3-4см від новоутворення та доводять сумарну ізоефективну дозу до 70,4-76,8Гр, у пацієнтів з пухлинами низького ступеня злоякісності крім опромінення самої пухлини опромінюють оточуючі мозкові тканини РОД 1,2Гр, на першому етапі на відстані 3-4см від пухлини та на другому етапі на відстані 1-2см після підведення СОД 40,8-45,6Гр до сумарної ізоефективної дози 60,4-69,6Гр, а у хворих з пухлинами, схильними до розповсюдження по субарахноїдальному простору, на першому етапі гомогенно опромінюють весь головний мозок РОД 1,2Гр до нижньої поверхні другого шийного хребця (С₂) до СОД 33,6-38,4Гр, а на другому етапі прицільно опромінюють безпосередньо новоутворення (задньочерепну ямку) до сумарної ізоефективної дози 60,4-66,8Гр та з профілактичною метою весь спинний мозок від верхньої поверхні третього шийного (С₃) до нижньої поверхні другого сакрального хребця сумарною ізоефективною дозою 33,6-38,4Гр (S₂), у всіх випадках опромінення здійснюють двічі на день з інтервалом між сеансами 4-5 годин протягом 28-32 днів.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до радіології та нейроонкології з застосуванням дистанційного гама-опромінення і може бути використана для післяопераційного або самостійного променевого лікування дорослих хворих на первинні злоякісні пухлини головного мозку.

В структурі онкологічної захворюваності дорослого населення України пухлини головного мозку займають 9-10 місце. Щорічно вперше діагностується більше 3000 пухлин даної локалізації у дорослих. Серед причин смерті від злоякісних новоутворень дорослих пацієнтів пухлини головного мозку посідають 6-7 місце. Стандартні методики дистанційної променевої терапії цих хворих не передбачають диференційованого підходу до вибору меж полів опромінення та доз опромінення залежно від гістологічної форми новоутворення та його радіобіологічних характеристик.

Відомий спосіб дистанційного гама-опромінення хворих на первинні злоякісні пухлини головного мозку [1], передбачає опромінення один раз на добу та підведення стандартних разових (2 Грей) і сумарних доз (60 Грей) до патологічного осередку незалежно від гістологічної форми новоутворення, його радіобіологічних характеристик та локалізації.

Недоліком даного способу лікування є те, що променева терапія в традиційному вигляді не враховує радіобіологічних відмінностей різних за гістологічною ознакою первинних пухлин головного мозку та ступінь їх злоякісності. Наслідком такого стандартизованого підходу до лікування є не тривалі терміни життя пролікованих хворих, котрі для гілм високого ступеня злоякісності становлять лише 8-12 місяців, та не висока якість життя.

Найбільш близьким до запропонованого, а тому прийнятий нами за прототип, є спосіб модифікованого опромінення дорослих хворих з первин-

(13) U

(11) 24786

(19) UA

ними злоякісними пухлинами головного мозку [2], який включає гіперфракціоноване опромінення самої пухлини та оточуючих мозкових тканин на відстані 3-4см від неї разовою осередковою дозою (РОД) 1,2 Грей (Гр) двічі на день з інтервалом між сеансами 4-6 годин до сумарної осередкової дози (СОД) 55,2-60Гр.

Основним недоліком такого способу є відсутність диференційованого підходу до вибору меж полів опромінення та доз опромінення залежно від гістологічної форми та ступеня злоякісності новоутворення, що не дозволяє суттєво покращити результати комбінованого та променевого методів лікування зазначених хворих.

В основу корисної моделі поставлена задача підвищення ефективності комбінованого та променевого методів лікування дорослих хворих з первинними злоякісними пухлинами головного мозку, подовження термінів життя та підвищення його якості шляхом застосування модифікованих гіперфракціонованих методик опромінення з просторово-часовою оптимізацією дози.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який включає гіперфракціоноване опромінення двічі на день з інтервалами між сеансами опромінення 4-5 годин, згідно корисної моделі, модифікована дистанційна гама-терапія проводиться диференційовано залежно від гістологічної форми новоутворення та ступеня його злоякісності. Такий підхід до опромінення дозволяє значно підвищити сумарну осередкову дозу в пухлині без

збільшення кількості та ступеня виразності променевих реакцій та ушкоджень з боку оточуючих не-ушкоджених мозкових тканин. Зазначене селективне підвищення осередкової дози до 70,4-76,8Гр призводить до загибелі значної кількості злоякісних клітин, яке імплементується подвійною ефективністю лікувальної дії іонізуючого опромінення. Терміни проведення модифікованої променевої терапії складають 28-32 днів за один етап без перерви в лікуванні, що на 5-7 днів менше, ніж при традиційній методиці опромінення.

Спосіб опромінення залежно від гістологічної форми, ступеня злоякісності та радіобіологічних особливостей первинної злоякісної пухлини головного мозку реалізується наступним чином (табл.1): хворі з пухлинами високого ступеня злоякісності (гліобластоми, анапластичні астроцитоми IIIст.зл., олігодендрогліоми IIIст.зл., пухлини без гістологічного підтвердження діагнозу) - на I етапі опромінюється весь головний мозок, на II етапі після підведення СОД 39-45Гр, безпосередньо пухлина та мозкові тканини на відстані 3-4см від неї; хворі з пухлинами низького ступеня злоякісності (астроцитоми IIст.зл., олігодендрогліоми IIст.зл., менингіоми, краніофарингіоми, нейробластоми, змішані форми новоутворень) - I етап розпочинається з опромінення пухлини та нешкоджених мозкових тканин на відстані 2-4см від новоутворення (залежно від гістологічної форми пухлини)

Таблиця 1

| Гістологічна форма | Тотальне/субтотальне опромінення | Опромінення локальними полями |
|--|--|--|
| | I етап | II етап |
| гліобластома астроцитомі IIIст.зл. пухлина злоякісна олігодендрогліома IIIст.зл. | весь головний мозок | +3-4см |
| олігодендрогліома IIст.зл. астроцитомі IIст.зл. злоякісна менингіома менингіома краніофарингіома нейробластома змішані форми (олігоастроцитомі, епендімоастроцитомі) | +3-4см +3-4см +3-4см +2-3см +2-3см +2-3см +2-3см | +2-3см +1-2см +2-3см +1-2см +1-2см +1-2см +1-2см |
| медулобластома епендимомі IIIст.зл. пухлини шишкоподібної залози (пінеобластома, гермінома) епендимомі IIст.зл. | весь головний мозок, нижня межа поля по нижній поверхні другого шийного хребця (C ₂) | локально задньочерепна ямка + весь спинний мозок, від третього шийного (C ₃) до другого сакрального хребця (S ₂) локально III або IV шлуночок головного мозку |

зменшуючи розміри полів до 1-2см від патологічного осередку на II етапі лікування після підведення СОД 40,8-45,6Гр; пацієнти з пухлинами схильними до розповсюдження по субарахноїдальному простору (медулобластома, епендимомі II, IIIст.зл., пухлини шишкоподібної залози - пінеобластома, гермінома), яких опромінують за краніоспінальною методикою, що перед-

бачає на I етапі опромінення всього головного мозку до II шийного хребця (C₂), на II етапі - локальне опромінення задньочерепної ямки та профілактичне опромінення всього спинного мозку від третього шийного (C₃) до другого сакрального хребця (S₂).

Крім цього, корисна модель також передбачає диференційований підхід до формування разових

та сумарних доз опромінення залежно від гістологічної форми та ступеня злоякісності пухлини (табл.2): хворі з пухлинами високого ступеня злоякісності (гліобластоми, анапластичні астроцити III ст.зл., олігодендрогліоми III ст.зл., пухлини без гістологічного підтвердження діагнозу), яких опромінюють РОД 1,5Гр за процедуру, двічі на добу з інтервалом між сеансами 4 години до СОД 39-45Гр на I етапі лікування та СОД до 66-72Гр (113,2-126,9 одиниць час-доза-фракціонування (од. ЧДФ), сумарна ізоефективна доза 70,4-76,8Гр) на II етапі опромінення; хворі з пухлинами низького ступеня злоякісності (астроцити II ст.зл., олігодендрогліоми II ст.зл., менингіоми, краніофарингіоми, нейробластоми, змішані форми

новоутворень), у яких застосовується РОД 1,2Гр за процедуру, двічі на добу з інтервалом між сеансами 4 години до СОД 40,8-45,6Гр на I етапі лікування та до СОД 64,8-72Гр (101,5-114,7 од. ЧДФ, сумарна ізоефективна доза 60,4-69,6Гр) на II етапі опромінення; пацієнти з пухлинами схильними до розповсюдження по субарахноїдальному простору (медулобластома, епендимома II-III ст.зл., пухлини шишкоподібної залози - пінеобластома, гермінома) у яких застосовується РОД 1,2Гр за процедуру, двічі на добу з інтервалом між сеансами 4 години до СОД 33,6-38,4Гр на I етапі лікування та до СОД 64,8-69,6Гр (101,5-108,6 од. ЧДФ, сумарна ізоефективна доза 60,4-66,8Гр) на II етапі опромінення.

Таблиця 2

| Гістологічна форма | | РОД | I етап (великі поля) | II етап (локальні поля) | СОД |
|---------------------------------------|---|----------------------|-------------------------|----------------------------|-----------|
| Пухлини високої ступеня злоякісності | гліобластома | 1,2Гр 2 рази на день | 39-45 | 27 | 66-72 |
| | астроцити III ст.зл. епендимома III ст.зл. олігодендрогліома III ст.зл. пухлина злоякісна* | | | | |
| Пухлини низького ступеня злоякісності | астроцити II ст.зл. олігодендрогліома II ст.зл. менингіома краніофарингіома нейробластома | 1,2Гр 2 рази на день | 40,8-45,6 | 24-26,4 | 64,8-72 |
| | медулобластома епендимома II ст.зл. пухлини шишкоподібної залози (пінеобластома, гермінома) | | | | |
| | | 1,2Гр 2 рази на день | 33,6-38,4 | 31,2 | 64,8-69,6 |

Технічним результатом високої ефективності запропонованої корисної моделі при опроміненні дорослих хворих з первинними злоякісними пухлинами головного мозку можуть бути наступні клінічні спостереження:

Приклад 1. Хвора К. (амбулаторна картка №8845/96), 1930 року народження, була госпіталізована в радіологічне відділення променевої терапії Київської міської онкологічної лікарні 04.07.1996 року. Діагноз: гліобластома правої лобної частки головного мозку, стан після часткового хірургічного видалення пухлини, клінічна група II. Патогістологічний висновок №855 від 12.06.1996р. - гліобластома. В відділенні хворій проведено гіперфракціонований модифікований курс променевої терапії з просторово-часовою оптимізацією разовою дозою 1,5Гр двічі на добу з інтервалом між сеансами 4 години. Сумарна ізоефективна доза за весь курс опромінення склала 76,8Гр. При контрольному обстеженні (МРТ) через 2 місяці після завершення лікування ступінь регресу новоутворення перевищувала 80%. Якість життя за шкалою Карновського зросла з 50 до 80 балів. При контрольних обстеженнях через 6міс, 12міс, 24міс, 36міс. констатовано повну відсутність патологічних змін на місці первинної пухлини. Загалом після курсу модифікованої променевої терапії хвора прожила 56 місяців, що у 3,5 разів більше ніж середні стро-

ки виживаності зазначених хворих після традиційних методик комбінованого лікування.

Приклад 2. Хворий К. (амбулаторна картка №9451/02), 1948 року народження, був госпіталізований в радіологічне відділення променевої терапії Київської міської онкологічної лікарні 03.05.2002 року. Діагноз: анапластична астроцитома III ст.зл. правої скронево-тім'яної частки головного мозку, стан після субтотального хірургічного видалення пухлини, клінічна група II. Патогістологічний висновок №437 від 27.03.2002р. - анапластична астроцитома III ст.зл. В радіологічному відділенні проведений післяопераційний курс модифікованого опромінення РОД 1,5Гр двічі на добу за один етап без перерви в лікуванні. Сумарна ізоефективна доза з модифікованих полів на новоутворення склала 76,8Гр. При контрольному МРТ обстеженні констатована 90% ступінь регресу пухлини. При динамічному спостереженні за пацієнтом через 1, 2 та 3 роки після завершення опромінення не спостерігалось поновлення росту злоякісного новоутворення. Загалом пацієнт прожив після модифікованого опромінення 45 місяців, що у 3 рази більше, ніж середня тривалість життя хворих з високістю злоякісними гліомами головного мозку після традиційних методик лікування.

Завдяки застосуванню модифікованої методики опромінення з просторово-часовою оптимізацією дози середні терміни життя хворих з пухлинами

високого ступеня злоякісності зросли в два і більше разів, середня тривалість життя пацієнтів пухлинами низького ступеня злоякісності зросла на

33-40% залежно від гістологічної форми новоутворення. Дані відносно показників тривалості життя пролікованих хворих представлені в табл.3.

Таблиця 3

| Нозологічна форма | Традиційні методики | | Гіперфракціоновані методики | |
|---|--|-------------------------------------|--|-------------------------------------|
| | традиційна променева терапія (M±m; p<0,05) | комбіноване лікування (M±m; p<0,05) | гіперфракціоноване опромінення (M±m; p<0,05) | комбіноване лікування (M±m; p<0,05) |
| гліобластома | 10,3±1,8 | 17,4±2,1 | 16,5±2,2 | 36,8±4,1 |
| астроцитома ІІІст.зл. | 12,4±2,6 | 19,4±2,8 | 18,5±3,1 | 40,1±5,4 |
| астроцитома ІІст.зл. | 52,6±5,9 | 72,9±2,8 | 67,9±6,3 | 97,0±5,6 |
| медулобластома | 42,7±4,7 | 60,8±4,7 | 50,7±3,6 | 74,5±3,9 |
| епендимома ІІ, ІІІст.зл. | 44,1±5,2 | 60,6±5,2 | 56,9±4,7 | 76,7±4,3 |
| пухлини шишкоподібної залози (пінеобластома, гермінома) | 47,3±4,4 | - | 95,2±3,8 | - |
| олігодендрогліома ІІст.зл. | 43,4±3,9 | 59,6±4,4 | 53,6±5,2 | 75,8±4,7 |
| пухлина злоякісна | 26,3±3,8 | - | 38,6±3,6 | - |

Ефективність застосування корисної моделі, окрім середньої тривалості життя, оцінювали за такими показниками як: ступінь регресу новоутво-

рення, кількість та ступінь виразності променевих реакцій, якість життя за шкалою Карновського (табл.4).

Таблиця 4

| Критерій оцінки | Традиційна методика променевої терапії | Гіперфракціонована методика променева терапія |
|---|--|---|
| Повна або часткова регресія новоутворення | 53,6 | 86,6 |
| Стабілізація патологічного процесу | 9,6 | 11,6 |
| Прогресування захворювання | 36,8 | 1,8 |
| Променеві реакції | 85,9 | 9,7 |
| Кількість хворих, що не закінчили опромінення | 11,6 | - |
| Індекс Карновського | зріс на 10-20 балів | зріс на 30 і більше балів |

На 37-49% знизилась кількість та ступінь прояву променевих реакцій і ускладнень. Результатом модифікованого опромінення з просторово-часовою оптимізацією дози є значне зменшення рецидивів захворювання (на 40-51%), істотне зростання якості життя за шкалою Карновського (на 20-30 і більше балів) та можливість провести курс променевої терапії за один етап без перерви в лікуванні.

Клінічне застосування способу було проведено у радіологічному відділенні променевої терапії Київської міської онкологічної лікарні, яке є базою кафедри радіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Загалом за методикою проліковано 196 дорослих хворих з первинними злоякісними пухлинами головного мозку. Результати дослідження впроваджено в

клінічну практику Інституту онкології АМН України, Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, Київської обласної онкологічної лікарні та Вінницького, Житомирського, Полтавського, Харківського, Херсонського, Черкаського, Чернігівського обласних онкологічних диспансерів.

Джерела інформації

1. Бутрім О.І., Цвігун Г.В., Цветкова В.В. та ін. Променева терапія в комплексному лікуванні злоякісних гліальних пухлин головного мозку: Стан та перспективи розвитку //Український радіологічний журнал.- 2004.- Т.12, №2.- С.147-149.

2. McAleese J.J., Stenning S.P., Ashley S., Traish D. et al. Hypofractionated radiotherapy for poor prognosis malignant glioma: matched pair survival analysis with MRC controls //Radiother. Oncol.-2003.- Vol. 67.-P.177-182.