



УКРАЇНА

(19) UA (11) 25437 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 31/557
A61N 1/30

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОПРОМІНЕННЯ ХВОРИХ З МЕТАСТАТИЧНИМИ ПУХЛИНАМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

1

(21) u200703209
(22) 26.03.2007
(24) 10.08.2007
(46) 10.08.2007, Бюл. № 12, 2007 р.
(72) Лазар Дмитро Анатолійович
(73) НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П.Л.ШУПИКА
(57) Спосіб опромінення хворих з метастатичними пухлинами головного мозку шляхом проведення променевої терапії, який **відрізняється** тим, що пацієнтів опромінюють двічі на добу з інтервалом між сеансами 4-5 годин разовою осередковою дозою (далі РОД) 1,2 та 1,5 Грей (далі Гр) залежно від локалізації та анатомо-топографічних особливостей первинної пухлини, у хворих з метастазами в головний мозок пухлин легенів, щитоподібної та передміхурової залоз, меланоми та метастазів без встановленого первинного вогнища лікування розпочинають з опромінення всього головного мозку

2

незалежно від кількості метастатичних осередків та зменшуючи розміри полів до 2-3см від новоутворення на II етапі променевої терапії після підведення сумарної осередкової дози (далі СОД) 39-42Гр при разовій дозі 1,5Гр, у хворих з метастазами пухлин молочної залози, нирок, шлунково-кишкового тракту, тіла та шийки матки при множинному метастатичному ураженні на I етапі опромінюють весь головний мозок РОД 1,2Гр, зменшуючи розміри до +1...-2см від новоутворення на II етапі лікування після підведення СОД 42,0-54,6Гр, при поодиноких метастазах зазначених первинних пухлин на I етапі опромінюють сам метастаз та оточуючі тканини на відстані +2...-3см від нього, зменшуючи розміри полів до +1...-2см від новоутворення на II етапі лікування, причому у всіх випадках опромінення здійснюють двічі на день з інтервалом між сеансами 4-5 годин протягом 24-28 днів.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до онкології та радіології з застосуванням дистанційної променевої терапії і може бути використана для лікування хворих на метастатичні (вторинні) злоякісні пухлини головного мозку.

Метастатичні пухлини головного мозку діагностуються у 15-35% онкологічних хворих. Найбільшим джерелом метастазування в головний мозок є пухлини легенів, грудної залози, передміхурової залози та меланоми шкіри, захворюваність на які за останні роки неуклінно зростає. Загальновизнані способи дистанційної гамма-терапії хворих на метастатичні злоякісні пухлини головного мозку передбачають підведення паліативних або стандартних сумарних доз (30 Грей або 50-60 Грей) до метастатичного осередку незважаючи на локалізацію первинної пухлини, її радіобіологічні особливості, кількість інтра- та екстракраніальних метастазів.

Відомий спосіб опромінення хворих з метастатичними пухлинами головного мозку [1] передбачає радикальне опромінення метастатичного вогнища разовою осередковою дозою (РОД) 2 Грей (Гр) до сумарної осередкової дози (СОД) 56-60Гр

за два етапи лікування. Суттєвим недоліком такого способу опромінення є відсутність диференційованого підходу до вибору меж полів і доз опромінення, та як наслідок цього - низька тривалість життя пролікованих хворих та невисока його якість. Переважна більшість хворих гине в ранні терміни (3-6 місяців) після завершення традиційних методик променевої терапії.

Найбільш близьким до заявленого, а тому прийнятий нами за прототип, є спосіб гіперфракціонованої променевої терапії хворих з метастатичними пухлинами головного мозку [2], який включає опромінення метастатичного осередку та оточуючих мозкових тканин на відстані 1-2см від нього РОД 1,1Гр двічі на добу до СОД 55-61Гр.

Основним недоліком зазначеного способу лікування є відсутність індивідуалізованого підходу до вибору меж полів опромінення та доз опромінення залежно від анатомо-топографічних особливостей первинної пухлини, кількості екстра- та інтракраніальних метастазів, що загалом негативно впливає на ефективність променевої терапії.

В основу корисної моделі поставлена задача підвищення ефективності променевого лікування хворих з метастатичними пухлинами головного

(13) U

(11) 25437

(19) UA

мозку, подовження термінів життя, підвищення його якості за рахунок удосконалення традиційних методик променевої терапії шляхом застосування гіперфракціонованого модифікованого опромінення з просторово-часовою оптимізацією дози.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який включає гіперфракціоноване опромінення двічі на день з інтервалом між сеансами 4-5 годин, згідно корисної моделі модифіковане опромінення реалізується за рахунок індивідуалізованого підходу до вибору меж полів та доз опромінення залежно від анатомо-топографічних особливостей первинної злоякісної пухлини, кількості інтра- та екстракраніальних метастазів. Зазначений спосіб опромінення дозволяє збільшити сумарну дозу в метастатичному вогнищі до 67,2-74,4Гр, значно підвищивши при цьому циторедуктивну дію на пухлину не збільшуючи загальну кількість променевих реакцій та ушкоджень. Терміни проведення модифікованої променевої терапії складають 24-28 днів за один етап без перерви в лікуванні.

Заявлений спосіб лікування залежно від анатомо-топографічних особливостей первинної зло-

якісної пухлини, кількості метастазів в головний мозок, реалізується наступним чином (табл.1): хворі з метастазами в головний мозок пухлин легенів, щитоподібної та передміхурової залози, меланоми, метастазів без встановленого первинного вогнища, яким I етап лікування (враховуючи переважну множинність метастатичного ураження при зазначених анатомо-топографічних особливостях цих пухлин) розпочинається з гомогенного опромінення всього головного мозку незалежно від кількості метастатичних осередків, та зменшуючи розміри полів до 2-3см від новоутворення на II етапі променевої терапії після підведення СОД 39-42Гр; хворі з метастазами пухлин грудної залози, нирок, шлунково-кишкового тракту, тіла та шийки матки котрим в зону опромінення при множинному ураженні на I етапі включають весь головний мозок, зменшуючи розміри до +1-2см від новоутворення на II етапі лікування після підведення СОД 42-54,6Гр. При поодиноких метастазах зазначених первинних пухлин на I етапі належить опромінювати сам метастаз та оточуючі тканини на відстані +2-3см від нього, зменшуючи розміри полів до +1-2см від новоутворення на II етапі лікування.

Таблиця 1

Локалізація первинної пухлини	Множинні метастази		Поодинокі метастази	
	I етап	II етап	I етап	II етап
Пухлини легенів Меланоми Пухлини щитоподібної залози Пухлини передміхурової залози Пухлина анонімна*	весь мозок	+3-4см	весь мозок	+2-3см
Пухлини грудної залози Пухлини нирок Пухлини шлунково-кишкового тракту Пухлини тіла та шийки матки	Весь мозок	+1-2см	+2-3см	+1-2см

Примітка: * - пухлина мозку без встановленого первинного осередку (діагноз встановлений за результатами МРТ, КТ або радіоізотопних досліджень).

Заявлений спосіб променевої терапії, окрім диференційованого вибору меж полів опромінення, також передбачає індивідуалізований підхід до формування разових та сумарних доз опромінення залежно від анатомо-топографічних особливостей первинної злоякісної пухлини (табл.2): хворі з метастазами в головний мозок пухлин легенів, щитоподібної та передміхурової залози, меланоми, метастазів без встановленого первинного вогнища, у яких застосовується РОД 1,5Гр за процедуру, двічі на добу з інтервалом між сеансами 4 години до

СОД 39-42Гр на I етапі лікування та до СОД 63-69Гр (108,0-118,4од. ЧДФ (одиниць час – доза - фракціонування), сумарна ізоефективна доза 66,2-71,6Гр) на II етапі опромінення; хворі з метастазами пухлин грудної залози, нирок, шлунково-кишкового тракту, тіла та шийки матки яких опромінюють РОД 1,2Гр за процедуру, двічі на добу з інтервалом між сеансами 4 години до СОД 42,0-54,6Гр на I етапі лікування та до СОД 67,2-74,4Гр (104,8-116,0од. ЧДФ, сумарна ізоефективна доза 61,6-70,2Гр) на II етапі лікування.

Таблиця 2

Гістологічна форма	РОД	СОД	Одиниці ЧДФ	Ізоефективна доза
Пухлини легенів Меланома Пухлини щитоподібної залози Пухлини передміхурової залози Пухлина анонімна*	1,5Гр × 2 рази на день	63-69	108,0-118,4	66,2-71,6
Пухлини грудної залози Пухлини нирок Пухлини шлунково - кишкового тракту Пухлини тіла та шийки матки	1,2Гр × 2 рази на день	67,2-74,4	104,8-116,0	61,6-70,2

Примітка: * - пухлина мозку без встановленого первинного осередку (діагноз встановлений за результатами МРТ, КТ або радіоізотопних досліджень).

Технічним результатом високої ефективності заявленої корисної моделі, при опроміненні хворих з метастатичними пухлинами головного, мозку можуть бути наступні клінічні спостереження:

Приклад 1. Хвора Д. (амбулаторна картка №7211/87), 1932 року народження, була госпіталізована в радіологічне відділення променевої терапії Київської міської онкологічної лікарні 20.01.2004 року. Діагноз: рак правої грудної залози ст. II_б, T₂N₁M₁, стан після комплексного лікування в 1987 році, рецидив, метастази в праву тім'яну частку головного мозку та мозочок, кл. гр.II. На МРТ зображеннях два метастатичних осередки діаметром 1,6см та 2,5см. Хворій проведено курс модифікованої гіперфракціонованої променевої терапії РОД 1,2Гр двічі на добу з інтервалом між сеансами 4 години. СОД з субтотальних полів опромінення склала 42Гр, та була доведена з локальних полів до 67,2Гр (104,8 д. ЧДФ). Сумарна ізоефективна доза за весь курс променевої терапії становила 61,6Гр.

При контрольному МРТ дослідженні через 2,5 місяці після завершення лікування ступінь регресу метастатичних осередків перевищувала 85% при повній відсутності променевих реакцій з боку неушкодженої оточуючої мозкової тканини. Якість життя за шкалою Карновського зросла з 60 до 80 балів. При контрольних обстеженнях через 6міс. та 12міс. констатовано повну відсутність патологічних змін на місці метастатичної пухлини. Загалом після курсу модифікованої променевої терапії хвора прожила 25 місяців, що у 2 рази більше, ніж середньостатистичні показники виживаності після традиційних методик опромінення.

Приклад 2. Хворий Д. (амбулаторна картка №6302/03), 1949 року народження, був госпіталі-

зований в радіологічне відділення променевої терапії Київської міської онкологічної лікарні 17.04.2003 року. Діагноз: пухлина правої нирки, стан після комплексного лікування в 2003 році, ст.III, T₂N₁M₁, продовжений ріст, метастаз в праву лобову частку головного мозку, клінічна група II. Патогістологічний висновок №951 - світлоклітинний рак. На МРТ зображеннях метастатична пухлина діаметром 3см в правій лобовій частці головного мозку. Хворому проведений курс модифікованої гіперфракціонованої опромінення РОД 1,2Гр двічі на добу за один етап без перерви в лікуванні. Сумарна ізоефективна доза з модифікованих полів на метастатичний осередок склала 70,2Гр. При контрольному МРТ дослідженні констатований 90% регрес пухлини та відсутність променевих реакцій з боку неушкодженої мозкової тканини. Якість життя хворого зросла з 60 до 90 балів за шкалою Карновського. При динамічному спостереженні за пацієнтом протягом двох років після завершення опромінення не спостерігалось поновлення росту метастатичного новоутворення. Загалом пацієнт прожив після модифікованого опромінення 34 місяці, що у 2-2,5 рази більше, ніж середня тривалість життя хворих з метастазами в головний мозок пухлин нирок після традиційних методик променевої терапії.

Подібну тенденцію до суттєвого збільшення строків життя хворих (на 4-8міс.) у разі застосування гіперфракціонованої модифікованої променевої терапії з просторово-часовою оптимізацією дози також констатували при опроміненні метастазів пухлин грудної залози, меланоми, шийки та тіла матки, шлунково-кишкового тракту, що відображено в таблиці 3.

Таблиця 3

Локалізація первинної пухлини	Вид променевої терапії	
	традиційна променева терапія	гіперфракціонована променева терапія
	$M \pm m; p < 0,05$	$M \pm m; p < 0,05$
Грудна залоза	$15 \pm 2,8$	$23 \pm 2,6$
Легені	$13 \pm 2,6$	$19 \pm 2,0$
Нирки	$11 \pm 2,4$	$17 \pm 2,6$
Меланома	$4,9 \pm 1,5$	$8,0 \pm 1,1$

Ефективність променевої терапії хворих на метастатичні пухлини головного мозку в динаміці перебігу захворювання, окрім середньої тривалості життя пролікованих хворих, оцінювали також за такими показниками як: ступінь регресу новоутворення, кількість променевих реакцій, якість життя

за шкалою Карновського. Як випливає з таблиці 4 гіперфракціоновані методики опромінення метастатичних пухлин головного мозку мали значно кращі показники, ніж традиційні методики променевої терапії.

Таблиця 4

Критерій оцінки	Традиційна методика променевої терапії	Гіперфракціонована методика променевої терапії
Повна або часткова регресія	10,6	80,7
Стабілізація патологічного процесу	55,9	5,8
Прогресування захворювання	32,4	13,5
Променеві реакції	77,9	10,4
Кількість хворих, що не закінчили опромінення	2,3	-
Індекс Карновського	зріс на 10 балів	зріс на 20 і більше балів

Таким чином, розроблена методика гіперфракціонованої модифікованої променевої терапії з просторово-часовою оптимізацією дози є більш ефективним методом лікування, ніж традиційні методики опромінення хворих з метастатичними пухлинами головного мозку. Завдяки застосуванню диференційованого підходу до опромінення зазначених хворих, залежно від анатомо-топографічних особливостей первинної пухлини, кількості екстра- та інтракраніальних метастазів, вдалось суттєво покращити результати променевої терапії. Так середня тривалість життя пролікованих хворих зросла на 40-100% залежно від локалізації первинної пухлини та кількості метастатичних осередків в тканинах головного мозку. Кількість променевих реакцій та ступінь їх прояву при застосуванні модифікованого опромінення зменшились на 37-49%, а якість життя за шкалою Карновського зросла на 20 і більше балів. Модифікована гіперфракціонована методика опромінення надала змогу провести курс променевої терапії 84% хворим за один етап без перерви в лікуванні, що також має суттєві економічні переваги.

Клінічне застосування способу було апробоване 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 86 хворих з метастатичними (вторинними) 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. Noel G., Simon J.M., Charles-Ambroise V. et al. Radiosurgery for brain metastases: impact of CTV on local control //Radiother. Oncol - 2003. - Vol.68. - P.15-21.
2. Щиголев Ю.С., Бойко А.В., Гизатуллин Ш.Х. Диагностика и комбинированное лечение больных с метастазами злокачественных опухолей в головной мозг //Тез. докл. III съезда нейрохирургов России. - СПб., 2002. - С.285.