



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 34019

(13) A

(51) 6 A61N5/00, A61N5/10

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН СТРАВОХОДУ

(21) 99052702

(22) 14.05.1999

(24) 15.02.2001

(46) 15.02.2001, Бюл. №1, 2001р.

(72) Бондарук Ольга Сергіївна

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

(57) Спосіб консервативного лікування злоякісних пухлин стравоходу, що включає методику поєднаної променевої терапії із застосуванням для внутрішньопорожнинного опромінення апарату АГАТ-ВУ (джерела ^{60}Co), який **відрізняється** тим, що діаметр ендостату змінюють за рахунок застосування гумових зондів.

Винахід відноситься до галузі медицини, зокрема - до терапії злоякісних пухлин.

За рахунок відсутності, як правило, своєчасної діагностики раку стравоходу (РС) — біля 80-85 % хворих надходять до спеціалізованих лікувальних закладів з III-IV стадією захворювання — проблема пошуку оптимальних схем консервативного лікування РС є дуже актуальною. Анатомо-фізіологічні особливості стравоходу не дозволяють підвести канцероцидну дозу за рахунок тільки дистанційного опромінення. Середня тривалість життя хворих, що отримали повний курс дистанційної променевої терапії (ДПТ), коливається в межах 6-10 міс. [1-4]. Незважаючи на те, що віддалені метастази в лімфатичні вузли підтверджуються у 40-65 % пацієнтів, більшість авторів відмічає переважання невдач в лікуванні первинного вогнища - частота рецидивування або пролонгації перевищує 50 % [1, 5-7]. Так, при вивченні результатів лікування 1382 хворих L.L.Gimderson та співавт. [6] виявили місцевий рецидив або персистенцію процесу в 56-85 % випадків, рецидив або метастази в шийних та медиастинальних лімфовузлах - в 10-43 % та відділені метастази - в 36-50 % випадків. Дані аутопсій свідчать, що 40-78 % хворих, які отримували променеву терапію (ПТ), мають остаточну первинну пухлину; в більшості спостережень в слизовій оболонці стравоходу залишаються життєздатні клітини [6, 7]. При використанні тільки дистанційного опромінення рівень 5-річного виживання коливається в межах 0-12 % [1-5, 8]. Тому одним з найефективніших засобів консервативного лікування РС залишається поєднана променева терапія.

Одне з найбільш значних досліджень, присвячених проблемам брахітерапії (БТ) в лікуванні

РС, виконане Hareyama M. та співавт. [9]. Здійснено лікування 161 хворого на плоскоклітинний РС з I-IV стадіями процесу. Після курсу ДПТ фотонами енергією 8 або 10 МеВ до сумарної вогнищевої дози (СВД) 47,5-70 Гр (в середньому 55-60 Гр) проводилась внутрішньопорожнинна ^{137}Cs -терапія (потужність дози 200 сГр/ год на поверхні слизової оболонки стравоходу) разовою вогнищевою дозою (РВД) 4-10 Гр на відстані 0,5 см від поверхні слизової оболонки при режимі фракціонування 1 раз на тиждень до СВД 15-20 Гр. При цьому частота повної регресії пухлини склала 53,4%, при локалізації первинного вогнища в верхній третині -33,3%; 5-річне виживання - 31,7% і 0% відповідно.

Результатам застосування ^{60}Co для лікування РС присвячена серія робіт Hishikawa et al. [10-12]. Використовувались такі режими опромінення: 1) курс ДПТ (фотони 10 МеВ або випромінювання ^{60}Co до СВД 60 Гр за 30 фракцій на протязі 6 тижнів), далі, після тижневої перерви, проводилась БТ 12 Гр за 2 фракції протягом тижня; 2) ДПТ у вищезазначеному режимі до СВД 50 Гр, БТ до СВД 24 Гр при РВД 6 Гр і режимі фракціонування 2 рази на тиждень. При використанні 1-го режиму опромінення 2-річна тривалість життя для пацієнтів з обмеженим процесом склала 37%, для хворих з розповсюдженим процесом - 7%, 5-річна - 18% і 0% відповідно. Вилікуваність первинного вогнища через 1 і 2 роки була підтверджена інструментально та гістологічно у 66% і 64% пацієнтів з обмеженим процесом та 49% і 45% з розповсюдженим. Виразкування, структури фістули відмічались у 28%, 10% і 4% випадків.

При використанні 2-го режиму опромінення повна регресія пухлини спостерігалася у 48% і 9%; 2-річне виживання склало 39% і 77%, 5-річне -

17% і 0% для зазначених груп хворих, відповідно. При цьому виражування, структури і фістули в обох групах спостерігались у 48%, 25% та 19% відповідно. Таким чином, при застосуванні джерел високої потужності дози (HDR) збільшення СВД сприяє зростанню процента променевих реакцій і ускладнень, що в результаті призводить до погіршення віддалених результатів, не дивлячись на поліпшення безпосередніх.

М. U. Kumaг та співавт. [13] вивчали вплив величини РВД на ступень регресії пухлини та рівень післяпроменевих реакцій. Дистанційна ПТ проводилась у стандартному режимі (РВД 2-2,06 Гр/5 разів на тиждень) до СВД 40-55 Гр після чого виконувався 1 сеанс внутрішньопорожнинної ^{137}Cs -терапії з РВД 8-10 Гр, 10-12 Гр, 12-15 Гр (при потужності дози 209 сГр/год на відстані 1 см от осі джерела).

Збільшення РВД призводило до зростання як відсотку повної регресії пухлини, так і відсотку променевих реакцій. Повна регресія пухлини в 1-й групі хворих відзначалася у 6% випадків, променеві реакції та ускладнення — у 28%; в 2-й групі у 20% та 45% відповідно; в 3-й — у 70% та 63%. Крім того, збільшення РВД призводило не тільки до підвищення кількості променевих ускладнень, але й до зростання їх тяжкості, що суттєво погіршує якість життя цього контингенту хворих.

Як свідчать наведені результати різних досліджень величина разової вогнищевої дози суттєво впливає на безпосередні та віддалені результати лікування. Крім того, в теперішній час, перевага надається застосуванню джерел високої потужності дози - ^{192}Ir або ^{60}Co , незважаючи на більшу імовірність ускладнень при цьому.

При застосуванні HDR-джерел особлива увага повинна приділятися діаметру аплікатора, оскільки це суттєво впливає на величину дози, що підводиться. За прототип взята робота Fritzt P. та співавт. [Fritz P., Schraube P., Oberle J. et al. Percutan-endokavitare Strahlenbehandlung der Oesophaguskarzinome // Strahlenther. Oncol. — 1992. - Vol. 168, № 1. - P. 154-161], які досліджували вплив діаметру ендостату (джерела ^{192}Ir -HDR) на величину дози на поверхні слизової оболонки стравоходу при однаковій точці нормування. Так, при референтній дозі 5 Гр на відстані 10 мм від поверхні аплікатора, доза на поверхні ендостату становить 20 Гр при радіусі 4 мм і 47 Гр при радіусі 3 мм. Така суттєва різниця між величинами разових доз призводить до збільшення кількості та тяжкості променевих реакцій та ускладнень, що, відповідно, негативно впливає на віддалені результати та якість життя хворих. Тому доцільно використовувати найбільший можливий діаметр аплікатора за для досягнення рівномірного опромінення тканин стравоходу.

Крім того, слід відмітити, що в літературі відсутні згадки про застосування апарату АГАТ-ВУ для брахітерапії карциноми стравоходу.

В основу винаходу поставлено задачу — створити спосіб консервативного (променевого) лікування злоякісних пухлин стравоходу, який дозволить досягти оптимального дозового розподілу при проведенні внутрішньопорожнинного

опромінення як компоненту поєднаної променевої терапії.

Поставлена задача вирішується розробкою методики поєднаної променевої терапії та модифікацією ендостату апарату АГАТ-ВУ для зменшення градієнту дози при внутрішньопорожнинному опроміненні за допомогою застосування додаткових зовнішніх аплікаторів, виготовлених з гумових шлункових зондів.

Стандартний гнучкий ендостат апарату АГАТ-ВУ має діаметр 0,6 см та металеву голівку діаметром 0,8 см. Це призводить до нерівномірного опромінення слизової оболонки стравоходу, крім того, невеликий діаметр ендостату призводить до великого градієнту дози між поверхнею слизової оболонки та референтною точкою (0,5 см від поверхні). Для покращання дозованого розподілу, в залежності від ширини просвіту стравоходу, на ендостат одягався зовнішній аплікатор діаметром 1,0 см 1,3 см або 2 см. Як зовнішній аплікатор застосовували стандартні гумові шлункові зонди. Це призводило до зменшення градієнту дози та, відповідно, зниження дози, що підводилась до нормальної слизової оболонки стравоходу (Фіг. 1). Оптимальне дозоване розподілення по терапевтичному контуру, захоплюючому вогнище та субклінічні зони розповсюдження пухлини, досягалось варіюванням часу знаходження джерела в кожній позиції. Для планування сеансу БТ використовували створений нами атлас дозованих розподілів для АГАТ-ВУ на основі програми Brachytherapy Planning System для апарату Selection фірми Nucletron-Oldelft (Нідерланди).

На I етапі лікування ДПТ виконувалась в режимі секторного коливання $2 \times 120^\circ$ з центрацією на вогнище при положенні хворого лежачи на спині; розміри полів в залежності від розмірів первинного вогнища складали 5-7x16-22 см. СВД при цьому складала 30 Гр при РВД 2,0-2,1 Гр та фракціонуванні 5 разів на тиждень. Після двотижневої перерви і проведення контрольних рентгенологічних та ендоскопічних досліджень продовжувався курс поєднаної променевої терапії (ППТ). ДПТ виконували 4 рази на тиждень РВД 2,0-2,1 Гр до СВД 50-55 Гр (з урахуванням дози від I етапу).

Внутрішньопорожнинна променева терапія виконувалася на апараті АГАТ-ВУ з джерелами ^{60}Co -HDR, потужністю дози 1200-1500 сГр/годину на відстані 1 см від осі джерела (номінальна активність 260 мКи [9620 МБк]), потужністю дози 1200-1500 сГр/годину на відстані 1 см від вісі джерела). РВД складала 5 Гр при фракціонуванні 1 раз у 6-7 діб (при цьому доза на поверхні слизової оболонки дорівнювала 9-14 Гр в залежності від довжини вогнища). Опромінення виконували до сумарної вогнищевої дози 15-20 Гр. Таким чином, за повний курс поєднаної променевої терапії до первинного вогнища підводилась сумарна вогнищева доза 65-75 Гр.

За допомогою розробленого пристрою було проведено лікування 32 хворих на рак стравоходу з II-IV стадіями процесу. Контрольну групу склали хворі, які отримували тільки дистанційне опромінення.

Одразу після завершення повного курсу поєднаної променевої терапії повна регресія пухли-

ни спостерігалась у 37,50% хворих у порівнянні з 8,33% при застосуванні тільки ДПТ. Через 2 місяці після завершення лікування це співвідношення складало відповідно 53,13% та 13,89%. Післяпроменеві нориці спостерігалась у 3,13% хворих (8,33% при ДПТ), доброякісні післяпроменеві структури — у 21,88% (38,89% при ДПТ), післяпроменеві виразки — 9,38% (8,33% при ДПТ).

Тривалість безрецидивного періоду складала $19,2 \pm 4,3$ міс. у порівнянні з $10,8 \pm 4,1$ міс. при проведенні ДПТ, значення показника 1- та 3-річного виживання — $72,73 \pm 6,2$ % та $27,23 \pm 5,7$ %, при застосуванні тільки дистанційного опромінення ці показники складали $36,11 \pm 5,1$ % та $8,33 \pm 4,1$ %.

Прикладами реалізації заявленого винаходу можуть вважатись наведені витяги з історій хвороб трьох хворих. В перших двох випадках при проведенні внутрішньопорожнинного опромінення застосовували запропоновані зовнішні аплікатори, що призводило до суттєвого зменшення об'єктивних та суб'єктивних проявів гострих променевих ускладнень.

Історія хвороби № 97-4882. Хворий М. 58 років. Госпіталізований зі скаргами на незначну втрату маси тіла, біль та утруднення при проходженні твердої та кашкоподібної їжі, що відповідає II-III ступеню дисфагії. Вважає себе хворим протягом 3 місяців, коли з'явилися печія та біль при їжі, які поступово зростали. Діагноз: Рак середньої третини стравоходу, $T_3N_xM_0$, стадія III, клінічна група II. При ендоскопічному дослідженні від 27.08.1997 р. з 29 по 35 см від різців стінки ригідна з розростаннями пухлинної тканини білуватого кольору, просвіт стравоходу звужений до 1,2-1,3 см. Патогістологічне дослідження № 12415/97 від 30.08.1997 р. - плоскоклітинний рак. При об'єктивному обстеженні - периферичні лімфатичні вузли не збільшені; хронічна ішемічна хвороба серця, тахіаритмія. Був проведений курс передопераційного інтенсивно-концентрованого опромінення. Сумарна вогнищева доза становила 30 Гр за 6 фракцій. Вже після перших трьох сеансів опромінення хворий відчув значне полегшення при ковтанні та проходженні їжі, однак, через тиждень після закінчення першого етапу опромінення хворий відмітив деяке погіршення стану, внаслідок розвинення езофагіту та появи болю при ковтанні. Через 2 тижні після виконання I етапу дистанційного опромінення при контрольних рентгенологічних та ендоскопічних дослідженнях - майже нормалізація ширини просвіту, на місці пухлини - ерозирована поверхня, вкрита фібрином, відмічається гіперемія, незначна інфільтрація та ригідність стінок, езофагіт III ступеня. Однак враховуючи незадовільний загальний стан хворого внаслідок частих нападів мерехтливої аритмії від оперативного втручання відмовилися. Був виконаний II етап поєднаної променевої терапії - дистанційна променева терапія СВД 20 Гр за 2 етапи, внутрішньопорожнинна ^{60}Co -терапія СВД 15 Гр/3 фракції. Протягом другого етапу опромінення проводили інтенсивну дезінтоксикаційну та кардіотропну терапію. При контрольному рентгенологічному та ендоскопічному дослідженнях після повного курсу опромінення - стравохід вільно прохідний, слизова оболонка гіперемова-

на, з точковими ерозіями (езофагіт III ступеня), без ознак пухлинного росту. Виписаний зі стаціонару в задовільному стані. При контрольному огляді через 2 місяці - слизова оболонка незначно гіперемована по всій довжині стравоходу.

Історія хвороби № 94-6930. Хворий Я. 50 років. Госпіталізований зі скаргами на значну втрату маси тіла та неможливість проковтнути часом навіть рідку їжу та воду (дисфагія III-IV ступеня). Вважає себе хворим протягом 4 місяців, коли вперше з'явилися перхотіння в горлі та кашель при ковтанні, поступово зростали біль та утруднення при проходженні їжі. Втрата маси тіла складала приблизно 10-12 кг. При рентгенологічному та ендоскопічному дослідженнях на 14-15 см від різців спостерігалось блюдеподібне розростання екзофітної пухлини синюшного кольору, яке майже повністю перекривало просвіт стравоходу. Патогістологічне дослідження № 17454/94 від 30.11.1994 - плоскоклітинний рак. При об'єктивному дослідженні - периферичні лімфатичні вузли не збільшені; стан серця та легенів відповідає віковій нормі, мають місце ознаки хронічного холецистопанкреатиту та хронічного гастродуоденіту. Приблизно на середині першого етапу опромінення хворий відчув покращення загального стану та зменшення дисфагії - стала проходити кашкоподібна їжа. Через 2 тижні після виконання I етапу дистанційного опромінення сумарною вогнищевою дозою 30 Гр за 15 фракцій при контрольних рентгенологічних та ендоскопічних дослідженнях відмічались - збільшення просвіту стравоходу до 12 мм, зникнення екзофітного компоненту пухлини, гіперемія, незначна інфільтрація та ригідність стінок на протязі 8 см (з 14 по 22 см від різців). Після повного курсу поєднаної променевої терапії (телегаматерапія - СВД 50 Гр за 2 етапи, внутрішньопорожнинна ^{60}Co -терапія СВД 18 Гр/6 фракцій) - стравохід вільно прохідний, слизова оболонка гіперемована, з явищами незначного набряку, без ознак пухлинного росту (езофагіт IV ступеня). Під час виконання променевої терапії хворому проводили дезінтоксикаційну терапію, парентеральне харчування, проти запальну терапію, крім того, він отримував пектиновий фітобальзам. Хворий виписаний зі стаціонару в задовільному стані. При контрольному огляді через 3 місяці - слизова оболонка стравоходу без патологічних змін по всій довжині стравоходу. Хворий живий, без ознак рецидиву основного захворювання.

Історія хвороби № 95-0391. Хворий Л. 67 років. Госпіталізований зі скаргами на значну втрату маси тіла, біль в епігастрії та за грудиною, утруднення при проходженні твердої та кашкоподібної їжі (дисфагія III ступеня), часту блювоту. Вважає себе хворим протягом 6 місяців, коли з'явився біль за грудиною при проходженні їжі, котрий поступово став постійним, потім приєдналися труднощі при їжі. Втрата маси тіла складала приблизно 14-16 кг. При рентгенографії стравоходу - ендоефітна циркулярна пухлина середньої третини, що майже повністю перекриває просвіт; при ендоскопічному дослідженні з 37-го см від різців різке циркулярне звуження стравоходу (до 6-7 мм), стінки його інфільтровані, є контактна кровоточивість. Патогістологічне дослідження № 592-95 від

17.01.1995 - плоскоклітинний рак. При об'єктивному дослідженні - периферичні лімфатичні вузли не збільшені; стан серця відповідає віковій нормі, мають місце ознаки хронічного бронхіту, хронічного гастродуоденіту, виражений вісцероптоз. Через 2 тижні після виконання I етапу дистанційного опромінення сумарною вогнищевою дозою 30 Гр за 15 фракцій хворий відмічав незначне покращення при проходженні їжі, незначне зменшення болю; при контрольному ендоскопічному дослідженні - збільшення просвіту стравоходу до 10-12 мм, визначається бугриста ерозірована поверхня на протязі 1,5 см. Після повного курсу поєднаної променевої терапії (дистанційна променева терапія - СВД 55 Гр за 2 етапи, внутрішньопорожнинна ^{60}Co -терапія СВД 20 Гр/4 фракції) відмічались наступні зміни: суб'єктивно - зберігання деякого утруднення при проходженні твердої їжі, помірний біль в епігастрії, що посилювався при прийомі їжі. Об'єктивно - стравохід вільно прохідний, незначно звужений на протязі 2 см, слизова оболонка гіперемована з поверхневими ерозіями до 1,5-2 см в діаметрі, без ознак пухлинного росту, дещо ригідна. Під час виконання променевої терапії хворому проводили дезінтоксикаційну терапію, парентеральне харчування, протизапальну терапію, крім того, він отримувал пектиновий фітобальзам. Хворий виписаний зі стаціонару в задовільному стані. При контрольному огляді через 3 місяці - слизова оболонка стравоходу без патологічних змін по всій довжині стравоходу, просвіт трохи звужений, стінка дещо ригідна на протязі 2-3 см. Хворий помер через 3,1 року від локального рецидиву основного захворювання.

Винахід пояснюється кресленням.

Розташування ендостату з зовнішнім апплікатором АГАТ-ВУ в стравоході та схематичне зображення пошагового руху кобальтового джерела

- 1 - вільний проміжок ендостату
 - 2 - кобальтове джерело
 - 3 - зовнішній апплікатор
- Джерела інформації.

1. Голдобенко Г.В., Кудрявцева Г.Т., Чикваидзе Б.Г. Некоторые аспекты лучевого лечения больных раком пищевода // *Вопр. Онкол.* - 1987. - Т. 33, № 2. - С. 63-69.

2. Beatty J.D., DeBoer G., Rider V.D. Carcinoma of the esophagus: Pretreatment assessment, correlation of radiation parameters with survival, and identification and management of radiation treatment failure // *Cancer.* - 1979. - Vol. 43, № 7. - P. 2254-2267.

3. Debove M. Results of nonoperative treatment for esophageal cancer // *Radiology and Oncology.* - 1994. - V. 28, № 2. - P. 129-133.

4. Smalley S.R., Gunderson L.L., Reddy E.K., Williamson S. Radiotherapy alone in esophageal carcinoma: current management and future direction of adjuvant, curative and palliative approaches // *Semin. Oncol.* - 1994. - Vol. 21, № 4. - P. 467-473.

5. Yang Z., Gu X., Zhao S. et al. Long-term survival of radiotherapy for esophageal cancer: analysis of 1136 patients surviving for more than 5 years // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 1988. - Vol. 9, № 6. - P. 1769-1773.

6. Gunderson L.L., Martenson J.A., Smalley S.R., et al. Upper gastrointestinal cancers: Rationale, results and technics of treatment // *San Francisco Cancer Symposium "Lymphatics and Cancer: Controversies in Oncologic Management"*. - 1993. - P. 97-101.

7. Anderson L.L., Lad T.E. Autopsy findings in squamous-cell carcinoma of the esophagus // *Cancer.* - 1982. - Vol. 50, № 6. - P. 1587-1590.

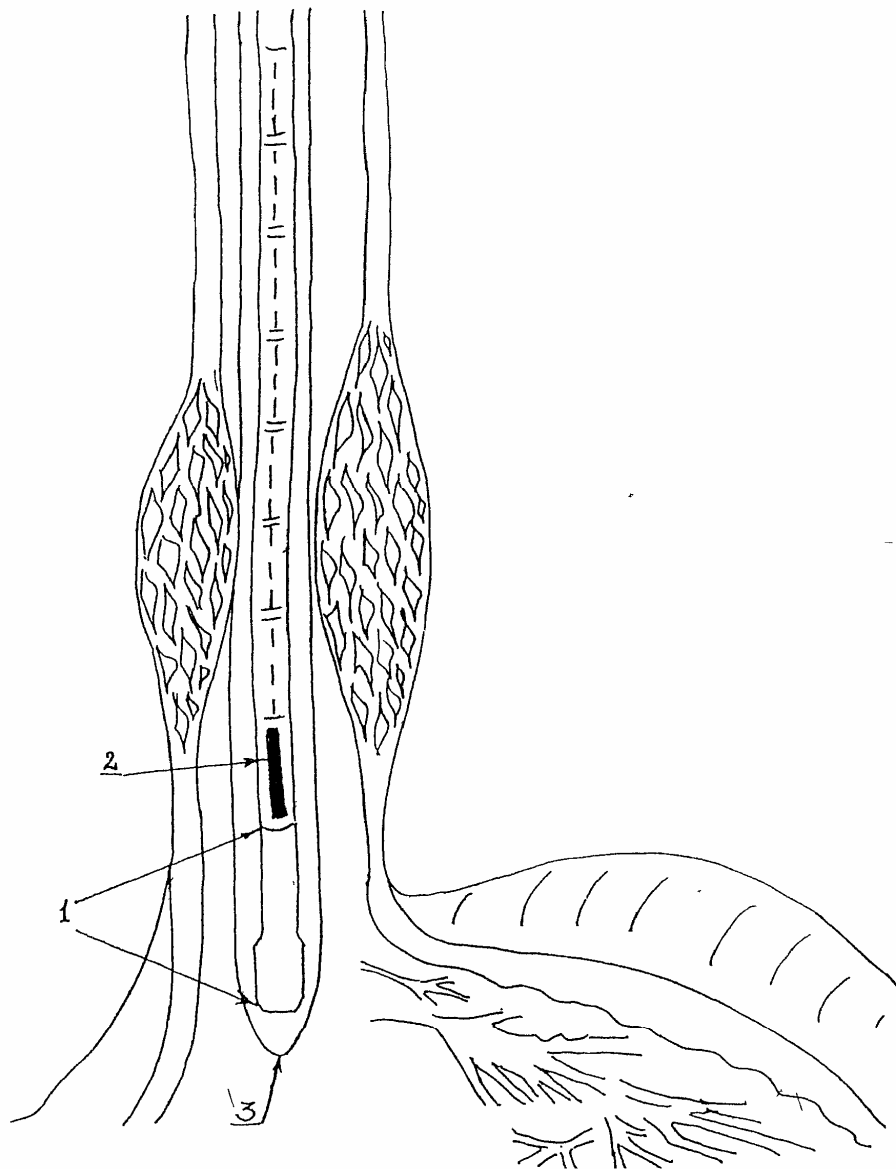
8. Jun W., Gao S.Z., Guo B.Z. Study of radiation dosage in esophageal carcinoma // *Chin. Med. J.* - 1992. - Vol. 105, № 1. - P. 132-134.

9. Hareyama M., Nishio M., Kaganu Y., et al. Intracavitary brachytherapy combined with external-beam irradiation for squamous-cell carcinoma of the thoracic esophagus // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 1992. - Vol. 24, № 2. - P. 235-240.

10. Hishikawa Y., Izumi M., Kurisu K., Taniguchi M., Kamikonia N. Esophageal ulceration following high-dose-rate intraluminal brachytherapy // *Radiother. Oncol.* - 1993. - Vol. 28, № 3. - P. 252-254.

11. Hishikawa Y., Kamikonia N., Tanaka S., Miura T. Radiotherapy of esophageal carcinoma: role of high-dose-rate intracavitary irradiation // *Radiother. Oncol.* - 1987. - Vol. 9, № 1. - P. 13-20.

12. Hishikawa Y., Kurisu K., Taniguchi M. et al. High-dose-rate intraluminal brachytherapy for esophageal cancer: 10 years experience in Hyogo College of Medicine // *Radiother. Oncol.* - 1991. - Vol. 21, № 1. - P. 107-114. 13. Kitar M.U., Swamy K., Supe S.S., Anantha N. Influence of intraluminal brachytherapy dose on complications in the treatment of esophageal cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 1993. - Vol. 27, № 5. - P. 1062-1072. 14. Fritz P., Schraube P., Oberle J. et al. Percutan-endokavitare Strahlenbehandlung der Oesophaguskarzinome // *Strahlenther. Oncol.* - 1992. - Vol. 168, № 1. - P. 154-161. (прототип)



ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
 Бульв. Лесі Українки, 26, Київ, 01133, Україна
 (044) 254-42-30, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
 Обсяг _____ обл.-вид.арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ
 Вул. Горького, 180, Київ, 03680 МСП, Україна
 (044) 268-25-22
