



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **82172** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61N 5/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 00823	(72) Винахідник(и): Іванкова Валентина Степанівна (UA), Хруленко Тетяна Валеріївна (UA), Шевченко Галина Миколаївна (UA), Барановська Лідія Михайлівна (UA), Скоморохова Тетяна Володимирівна (UA), Галяс Оксана Вікторівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 24.01.2013	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ, вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.07.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2013, Бюл.№ 14	

(54) СПОСІБ HDR БРАХІТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ІНВАЗИВНІ ФОРМИ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ ІІb-ІІІb СТАДІЙ

(57) Реферат:

Спосіб HDR брахітерапії хворих на інвазивні форми раку шийки матки ІІb-ІІІb стадій включає поєднану променеву терапію. Як джерело опромінення при внутрішньопорожнинній променевій терапії використовують джерело ⁶⁰Со великої потужності та опромінення проводять разовою осередковою дозою в точках А - 5 Гр 2 рази на тиждень до сумарної осередкової дози 35 Гр.

UA 82172 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме - до клінічної онкології, радіології і може бути використана при комплексному консервативному лікуванні хворих на інвазивні форми раку шийки матки (РШМ) IIb-IIIb стадій.

В Україні РШМ - одне з найбільш поширених онкологічних захворювань серед жінок. Незважаючи на успіхи в діагностиці цієї патології, 40 % жінок звертаються за медичною допомогою вже з III-IV стадіями захворювання. Серед жінок репродуктивного працездатного віку РШМ посідає одне з перших місць за рівнем летальності, що зумовлює актуальність проблеми і диктує необхідність розробки нових і удосконалення вже існуючих методів лікування.

Променеве лікування, завдяки впровадженню в клінічну практику сучасних технологій, розширило свої терапевтичні можливості. При початкових стадіях РШМ поєднана променева терапія (ППТ) може бути успішною альтернативою хірургічному та комбінованому методам лікування [1]. При лікуванні інвазивних (місцево поширених, регіонарно метастатичних) та дисемінованих форм РШМ переважно використовують променеву (ПТ) та хіміопроменеву терапію (ХПТ). Залежно від поширеності пухлинного процесу ефективність променевого лікування карцином шийки матки за критерієм 5-річної виживаності становить від 39 до 80 % [2]. Разом з тим, протягом перших років в зоні опромінення виникає від 10 % до 40 % рецидивів, а у 35 % пролікованих хворих реєструють віддалені метастази [3].

Методом вибору лікування хворих на інвазивні форми РШМ II-III стадій є ППТ, що складається з поєднання етапу дистанційного опромінення та внутрішньопорожнинної променевої терапії (ВППТ) [4].

Сучасна ВППТ - брахітерапія (БТ) базується на використанні високотехнологічної та високоенергетичної апаратури останнього покоління, оснащеної інкапсульованими радіоактивними джерелами ^{192}Ir та ^{60}Co великої потужності, що генерують дози потужністю понад 12 Гр/год. (high dose rate-HDR) та дозволяють концентрувати за короткий термін високі дози енергії іонізуючого випромінювання в обмеженому об'ємі тканин. Технології високоенергетичної HDR БТ, за умови достатнього технічного забезпечення лікувального закладу, передбачають індивідуальне планування і проведення контактної променевої терапії (ПТ) з мінімальними ризиками виникнення тяжких променевих ушкоджень [5].

На II етапі ППТ залежно від використаного радіоактивного джерела, його активності та від режиму БТ хворим на інвазивні форми РШМ ВППТ проводиться наступними методами: ^{137}Cs (апарат Селектрон, джерело низької потужності в межах 0,4-2 Гр/год. - low dose rate (LDR)/середньої потужності - middle dose rate - (MDR) разовою осередковою дозою (РОД) у точках А - 10 Гр, режим опромінення - 1 раз у тиждень, за 4 фракції до сумарної осередкової дози (СОД) у точках А - 40 Гр; ^{192}Ir (апарат Мікроселектрон HDR) РОД у точках А - 7,5 Гр, режим опромінення - 1 раз у 5-6 діб, за 4 фракції до СОД у точках А - 30 Гр; ^{60}Co (апарат АГАТ-В HDR) РОД у точках А - 10 Гр, режим опромінення - 1 раз у тиждень, за 4 фракції до СОД у точках А - 40 Гр [6].

За прототип вибрано спосіб проведення HDR БТ хворим на інвазивні форми РШМ IIb-IIIb стадій [Брахи́тера́пия местного распространённого рака шейки матки с использованием различных источников излучения / Л.А. Марьина, О.А. Кравец, В.Н. Чехонадский, А.О. Русанов // Сборник научных трудов IV ежегодной Российской онкологической конференции. - М., 2000. - С. 157-158], який полягає у проведенні на II етапі курсу HDR БТ на апараті Мікроселектрон з HDR джерелом ^{192}Ir РОД 7,5 Гр до СОД в точках А - 30 Гр за 4 сеанси 1 раз у 6 діб під час ППТ.

Позитивним у прототипі є можливість посилення протипухлинного ефекту під час променевого лікування хворих на РШМ за рахунок використання високопотужного джерела випромінювання ^{192}Ir , а також скорочення тривалості кожного сеансу опромінювання при проведенні курсу HDR БТ.

Недоліками прототипу є підвищення рівня променевої токсичності до III ступеня (за класифікацією RTOG/EORTC, 1995) за рахунок більшої вираженості та більш високого відсотка безпосередніх променевих реакцій з боку критичних органів (пряма кишка, сечовий міхур), що знаходяться поряд з канцероматозно зміненою шийкою матки у малому тазі.

В основу корисної моделі поставлена задача - удосконалити спосіб HDR брахітерапії хворих на інвазивні форми раку шийки матки IIb-IIIb стадій шляхом проведення курсу HDR внутрішньопорожнинної променевої терапії з джерелом ^{60}Co великої потужності при поєднаній променевої терапії злоякісних пухлин шийки матки РОД 5 Гр 2 рази на тиждень до СОД 35 Гр, що посилить протипухлинну дію ПТ і дасть можливість зменшити локальні рецидиви та не перевищити місцеву токсичність ППТ вище II ступеня, а також покращить безпосередні і віддалені результати лікування і тим самим поліпшить якість життя хворих.

Поставлена задача вирішується тим, що кожній хворій на інвазивний РШМ IIb-IIIb стадій до проведення ППТ визначають анатомічне поширення пухлинного процесу згідно з клінічною

класифікацією РШМ (за системою TNM) шляхом використання алгоритму сучасних методів діагностики (ультрасонографія, комп'ютерна томографія, комплекс клініко-лабораторних і ендоскопічних досліджень), проводять топоетричну підготовку та клініко-дозиметричне планування лікувального процесу.

5 Курс ППТ реалізують у два етапи і здійснюють за наступною схемою:

на I етапі проводять дистанційне опромінення малого таза на гамматерапевтичних апаратах типу ТЕРАТРОН з енергією 1,25 MeV у статичному режимі двома зустрічними фігурними полями 14-16 × 16-18 см, РОД - 2 Гр в точках ОАВ, 5 разів на тиждень сумарно до 20 Гр за 10 фракцій.

10 На II етапі лікування дистанційну променеву терапію (ДПТ) чергують з HDR БТ. Дистанційне опромінення латеральних відділів малого таза проводять чотирма скошеними полями 8 × 16-18 см, РВД - 2 Гр, 4 рази на тиждень до СОД - 40 Гр в точках В за 10 фракцій. У подальшому ДПТ здійснюють у рухомому режимі методом двовісного коливання. СОД на точки В справа та зліва доводять до 44-46 Гр, РОД - 2 Гр, 4 рази на тиждень.

15 Курс HDR БТ проводять 2 рази на тиждень у вільні від дистанційного опромінення дні при використанні високоенергетичного апарату Gyne Source з джерелом ⁶⁰Co активністю 52,14 Гбк, активною довжиною 3,5 мм, активним діаметром 0,6 мм та загальним зовнішнім діаметром 1 мм, який генерує енергію гамма-випромінювання потужністю 28,6 Гр/год., РОД - 5 Гр в точках А, СОД - 35 Гр за 7 фракцій. Весь курс ППТ складає 6 тижнів, що радіобіологічно зумовлює

20 максимальний деструктивний ефект на пухлинний осередок від ППТ без збільшення інтенсивності променевих реакцій більше II ступеня токсичності. Забезпечити адекватний терапевтичний ефект з мінімальними ризиками пізніх токсичних проявів з боку радіочутливих органів, розташованих у зоні ризику (пряма кишка, сечовий міхур), можливо за умови достатнього технічного забезпечення лікувального закладу, якісної топоетричної підготовки та індивідуального планування курсу HDR БТ.

25 Важливою запорукою успішного лікування є ретельне спостереження за хворими, контроль показників крові не рідше, ніж 1 раз на 10 діб. При наявності мієлосупресії - своєчасне призначення гемостимулюючих засобів. Хворим рекомендується дрібне харчування, білково-вітамінна дієта з обмеженням використання сирих овочів і фруктів. Необхідно проводити корекцію бактеріальної флори кишечника, призначати ензими. З метою запобігання місцевих мукозитів - регулярна ретельна санація піхви, проведення вагінальних апікацій жировими сумішами, збагаченими ретинол-ацетатом, щоденні жирові мікрокліми.

Прикладами конкретного застосування способу є витяги з 2 історій хвороб.

I. Хвора С.З.О., 62 р. Історія хвороби № 12585.

35 Діагноз - інвазивний РШМ IIIb стадії (T3bN1M0). ПГЗ № 4714 - елементи плоскоклітинної карциноми. Під час гінекологічного огляду до лікування: шийка матки канцероматозно змінена, пальпаторно різко гіпертрофована, фіксована, горбиста. Пухлинний процес поширюється на склепіння вагіни. Тіло матки не збільшене в розмірах. У малому тазові з обох боків (більше зліва) параметральні та паракольпальні інфільтрати, що не доходять до стінок таза. За даними

40 ультразвукового дослідження (УЗД): тіло матки не збільшене в розмірах (52 мм × 50 мм × 42 мм), міометрій однорідний, контури рівні, у порожнині матки внутрішньоматкова спіраль (ВМС); шийка матки збільшена в розмірах (56 мм × 42 мм × 49 мм), з горбистими контурами, неоднорідної структури. Цервікальний канал ділянками не візуалізується, стінки його нерівномірно потовщені. Хворій проведено курс ППТ з використанням HDR БТ джерелом ⁶⁰Co за розробленою вищезазначеною методикою. Лікування хвора перенесла задовільно.

45 На I етапі ППТ дистанційне опромінення малого таза із захватом верхньої 1/3 вагіни проводилося на апараті Тераatron у статичному режимі двома зустрічними фігурними полями 16 × 18 см, РОД - 2 Гр в тт. ОАВ, 5 разів на тиждень сумарно до 20 Гр за 10 фракцій.

50 Під час огляду хворої після I етапу ДПТ відмічався значний клінічний ефект, що підтверджено даними УЗД (розміри тіла матки - 48 мм × 50 мм × 42 мм, у порожнині матки - ВМС, міометрій однорідний, контури рівні; шийка матки 37 мм × 33 мм × 34 мм, цервікальний канал потовщений до 3 мм, ступінчастий). Об'єм пухлини зменшився більш ніж на 70 %. Була видалена ВМС. Рекомендовано продовжувати курс ППТ.

55 На II етапі ППТ продовжувалось дистанційне опромінення латеральних відділів малого таза чотирма скошеними полями 8 × 18 см, РОД - 2 Гр, 4 рази на тиждень, до СОД - 40 Гр в точках В за 5 фракцій. У подальшому ДПТ здійснювалась у рухомому режимі методом 2-секторного коливання, полями 5 × 16 см. Дози в точках В були доведені до 46 Гр, РОД - 2 Гр, 3 рази на тиждень. Курс HDR БТ проводили у вільні від ДПТ дні на апараті Gyne Source РОД - 5 Гр 2 рази на тиждень до СОД в точках А - 30 Гр.

60 Після проведення повного курсу лікування під час гінекологічного огляду: шийка матки без пухлинних змін, ектоцервікс згладжений. У верхній третині вагіни, а також на ектоцервіксі, -

явища постпроменевого катарального епітеліїту I ступеня. Матка не збільшена. Специфічні інфільтрати в малому тазові не виявляються. За клінічними даними та УЗД (тіло матки - 46 мм × 32 мм × 46 мм, міометрій однорідний, шийка матки 24 мм × 21 мм × 26 мм контури рівні, чіткі) - регресія пухлини більш ніж на 85 %. Вираженість проявів загальної токсичності не перевищувала II ступінь і не призводила до порушення режиму лікування.

Безрецидивний перебіг спостереження за хворою складає 23 місяці.

II. Хвора М.Н.Л., 49 р. Історія хвороби № 16781.

Діагноз - інвазивний РШМ IIb стадії (T3bN1M0). ПГЗ №2462 - елементи інфільтративної плоскоклітинної карциноми. Під час гінекологічного огляду до лікування: шийка матки канцероматозно змінена, за рахунок змішаної ендо-екзофітної пухлини, з некрозом на поверхні. Спостерігаються часті контактні кровотечі. Процес поширюється на склепіння вагіни циркулярно, на верхню третину вагіни та по задній стінці до середньої третини. Шийка матки пальпаторно гіпертрофована, щільна, фіксована, горбиста. Тіло матки в розмірах не збільшене. У малому тазові з обох боків параметральні та паракольпальні інфільтрати, зліва більш масивний, але не доходить до стінки таза. За даними комп'ютерної томографії (КТ): тіло матки не збільшене в розмірах 45 мм × 30 мм, міометрій неоднорідний, контури рівні, збільшена порожнина матки до 20 мм × 18 мм, серометра; шийка матки розміром 60 мм × 55 мм × 46 мм, з горбистими контурами, неоднорідної структури. Зліва сечовід ущільнений, розширений до вічка, відмічається інфільтрація стінки сечового міхура зліва, на рівні вічка сечоводу. Хворій проведено курс ППТ з використанням HDR БТ джерелом ⁶⁰Со за розробленою методикою.

На I етапі ППТ дистанційне опромінення малого таза із захватом верхньої половини вагіни проводилось на гамма-терапевтичному апараті ТЕРАТРОН у статичному режимі двома зустрічними фігурними полями 16 × 18 см, РОД - 2 Гр в точках OAB, 5 разів на тиждень сумарно до 20 Гр за 10 фракцій.

Під час огляду хворої після I етапу ХПТ відмічався виражений клінічний ефект, що підтверджувався даними УЗД (тіло матки - 41 мм × 25 мм × 34 мм, шийка матки 40 мм × 34 мм × 45 мм, задній контур горбистий, цервікальний канал потовщений). Об'єм пухлини зменшився майже на 65 %. Рекомендовано продовжувати курс ППТ.

На II етапі ППТ продовжувалось дистанційне опромінення латеральних відділів малого таза. Дози в точках В були доведені до 46 Гр, РОД-2 Гр, 3 рази на тиждень. Курс HDR БТ проводили у вільні від ДПТ дні при використанні джерел ⁶⁰Со високої потужності дози на апараті Gyne Source -РОД - 5 Гр 2 рази на тиждень до СОД в точках А - 30 Гр.

Після проведення повного курсу ППТ під час гінекологічного огляду: шийка матки та стінки вагіни - без пухлинних змін, ектоцервікс згладжений. У верхній третині вагіни, а також на ектоцервіксі, - явища постпроменевого катарального епітеліїту II ступеня. Матка не збільшена. У малому тазові лівий параметрій тяжистий. За клінічними даними та УЗД (тіло матки - 39 мм × 26 мм × 34 мм, шийка матки 16 мм × 15 мм × 25 мм, задній контур рівний, чіткий, цервікальний канал з гіперехогенними включеннями кальцинатів) - регресія пухлини більш ніж на 90 %. Враженість проявів загальної токсичності не перевищувала II ступінь і не призводила до порушення режиму лікування.

Безрецидивний перебіг спостереження за хворою складає 18 місяців.

У заявлений спосіб нами проліковано більш як 70 хворих на РШМ IIb-IIIb стадій.

Проведення HDR БТ у хворих на інвазивні форми РШМ IIb-IIIb стадій з використанням джерела ⁶⁰Со високої потужності дози є новим рівнем променевого лікування і важливим напрямом удосконалення ППТ, що не призводить до виражених проявів токсичності лікування та променевих ускладнень і не погіршує якість життя хворих цієї категорії.

Джерела інформації:

1. Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака шейки матки / Л.И. Крикунова // Практик. онкология. - 2002. - Т. 3, № 3. - С. 194-199.

2. Хіміопроменеве лікування хворих на рак шийки матки з урахуванням прогностичних факторів / В.С. Іванкова, Т.В. Хруленко, Г.О. Курило [та ін.] // Здоров'я жінки.-2005. - № 2 (22). - С. 35-39.

3. Кезик Весна. Скрининг рака шейки матки / Кезик Весна // Практик. онкология.-2009. - Т. 10, № 2. - С. 59-61.

4. Сочетанная лучевая терапия рака шейки матки с использованием иридия-192 / О.А. Кравец, Л.А. Марьяна, В.Н. Чехонадский, А.О. Русанов // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.-2002. - №2 - С. 11-13.

5. Марьяна Л.А. Использование источников с высокой мощностью дозы для внутритоплостного облучения онкогинекологических больных / Л.А. Марьяна, В.Н. Чехонадский, О.А. Кравец // Материалы 1 Российской науч. конф. с между нар. участием "Радиология.

Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия. В рамках научного форума радиология-2000". (г. Москва, 13-16 июня 2000 г.). - М.: МОРАГ-ЭКСПО, 2000. - С. 384.

6. Химиолучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки (предварительные результаты) / О.А. Кравец, Л.А. Марьина, М.И. Нечушкин, С.А. Тюлядин // Сибир. онколог. журнал.-2008. - №2 (26). - С. 27-31.

7. Брахитерапия местнораспространенного рака шейки матки с использованием различных источников излучения / Л.А. Марьина, О.А. Кравец, В.Н. Чехонадский, А.О. Русанов // Сборник научных трудов IV ежегодной Российской онкологической конференции. - М., 2000. - С. 157-158 (прототип).

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб HDR брахітерапії хворих на інвазивні форми раку шийки матки IIb-IIIb стадій, що включає поєднану променеву терапію, який **відрізняється** тим, що як джерело опромінення при внутрішньопорожнинній променевої терапії використовують джерело ^{60}Co великої потужності та опромінення проводять разовою осередковою дозою в точках А - 5 Гр 2 рази на тиждень до сумарної осередкової дози 35 Гр.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601