



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 49271

(13) A

(51) G A61N5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ**(54) СПОСІБ ПОЧАТКОВОГО ВИБОРУ ОПТИМАЛЬНОГО РЕЖИМУ ЛОКАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ І ТЕРМОТЕРАПІЇ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВИХ ПУХЛИН ПІВКУЛЬ ВЕЛИКОГО МОЗКУ**

1

2

(21) 2001106855

(22) 09 10 2001

(24) 16 09 2002

(46) 16 09 2002, Бюл. № 9, 2002 р.

(72) Сігал Валерій Львович, Розуменко Володимир Давидович, Хоменко Олексій Володимирович

(73) Розуменко Володимир Давидович

(57) Спосіб початкового вибору оптимального режиму локальної гіпертермії і термотерапії внутрішньомозкових пухлин півкуль великого мозку, що включає вимірювання сумарної енергетичної дози, контактне вимірювання температури пухлини термозондами, який відрізняється тим, що на початку операції діють еталонною енергетичною дозою на аномальну

тканину і вимірюють після її дії час охолодження t_1 тканини до температури крові, далі продовжують нагрівати зовнішнім джерелом і такий процес неодноразово переривають так, що вимикається це джерело, подали, при цьому кожного разу витримується час для охолодження тканини до температури крові, і так кожного разу знову діють на пухлину вибраною раніше еталонною енергетичною дозою і вимірюють час охолодження t_m , $m > 1$, до температури крові, і початковий режим гіпертермії і термотерапії вибирається тоді, коли значення $\Delta_m = t_{m+1} - t_m$, $m \geq 1$, що були $\Delta_m < 0$, стануть $\Delta_m > 0$

Винахід відноситься до малоінвазивної хірургії доброякісних і злоякісних пухлин, що базується на інтерстиціальній лазерній гіпертермії і термотерапії і може бути використаний для руйнування глибокорозташованих тканин в нейрохірургії, урології, онкології та ін.

Близькими до даного способу є неінвазивні теплофізичні методи, що розроблені тільки для вимірювання перфузії (кровотоку) тканини *in vivo* [1] як визначального фактора ступеня її нагрівання, або способи, які описані в [2-4]. Вказані методи пропонують визначати відгук нагрівання по зміні температури при короткочасній (імпульсній) подачі тепла в шар досліджуваної тканини. Розрахунки по формулам, що наводяться в [1], дозволяють отримати кількісно фізіологічну характеристику пухлини - її кровотік, що безпосередньо залежить від вибору конкретного енергетичного режиму проведення локальної гіпертермії і термотерапії, який забезпечує підвищений розподіл температур T в аномальній тканині зрівняно із температурою крові. Але такі методи не розроблені для визначення перфузії w , що змінюється під час проведення термотерапевтичних процесів на протязі реального часу t , тобто інтраопераційно, бо $w = f(T, t)$ [5-7]. Спосіб [3] надає формулу, за

допомогою якої при відомій (вибраній) дозі і виміряній температурі пухлини можна зробити кількісні оцінки радіусу термічного ураження тканини. Такий спосіб має цілу низку недоліків, а саме невизначеність деяких коефіцієнтів (термочутливість, термодифузія), що входять до запропонованої в патенті формули, нез'ясовану залежність значень кровотоку від температури в тканині. До того ж такі залежності є скоріше індивідуальними для кожної пухлини і не стабільні при будь-якому (гіпертермічному чи взагалі термотерапевтичному) інтраопераційному тепловому процесі *in vivo*.

Спосіб [2], на відміну від існуючих, дозволяє під час операції вибір і корекцію оптимальних режимів проведення локальної гіпертермії і термотерапії й визначення при цьому ступенів деструкції пухлинних тканин. Такі доцільні енергетичні режими запропоновано визначати за критеріями, які характеризуються значеннями часів охолодження тканини, що нагрівається, до температури крові після нагрівання еталонною енергетичною дозою неодноразово на початку і під час проведення термотерапії.

Але прийнятий нами за прототип спосіб має той недолік, що не враховує суттєво виразну екстремальну залежність значень кровотоку від

(13) A

(11) 49271

(19) UA

часу $w = f(t)$ при нагріванні від його початку вже при необхідності досягти в тканинах температури $\approx 44 - 45^\circ\text{C}$. Зрівняно короткочасове збільшення кровотоку при таких умовах може досягти 1500% [5-7]. Їм цього впливає, що формування теплових режимів проведення гіпертермії і термотерапії до $\approx 50 - 60^\circ\text{C}$ для конкретної пухлинної тканини, виходячи із початкових значень її температури, за способом, що викладений в [2], може бути неадекватним фізіологічній і біофізичній ситуації, що постійно змінюється в часі. Така ситуація на практиці означає помилковий вибір режимів нагрівання, зокрема може обумовити такий їх вибір, які можуть мати наслідком теплове руйнування сусідніх із пухлиною тканин, що небезпечно, наприклад, в нейрохірургії [8, 9].

Задачею пропонованого винаходу є створення способу, що враховує вказані недоліки. Така задача вирішується тим, що в запропонованому способі початкового вибору оптимального режиму проведення локальної гіпертермії і термотерапії, що включає вимірювання сумарної енергетичної дози, контактне вимірювання температури пухлини термозондами, додаткову на самому початку операції дію еталонної енергетичної дози на аномальну тканину і вимірювання після її дії часу охолодження t_m тканини до температури крові, подальшого продовження термотерапевтичного процесу лазерним вимірюванням, який неодноразово переривається так, що витримується час для охолодження тканини до температури крові, і такого кожного разу знову діють на пухлину вибраною раніше еталонною енергетичною дозою і знову вимірюють час охолодження t_m , $m > 1$, до температури крові, і початковий режим гіпертермії і термотерапії вибирається тоді, коли значення $\Delta_m = t_{m+1} - t_m$, $m \geq 1$, що були $\Delta_m < 0$, стануть $\Delta_m > 0$. Якщо такі значення із початку нагрівання відповідали нерівності $\Delta_m > 0$, то можна вважати, що екстремальний режим залежності кровотоку від часу нагрівання вже відбувався чи не мав місця взагалі.

Спосіб вибору початкового режиму проведення локальної гіпертермії і термотерапії дозволяє контролювати процес малоінвазивної хірургії, зберігає тканини, що оточують пухлину, скорочує час операції.

Спосіб здійснюється наступним чином. Подається, наприклад, інтерстиціально зафіксована еталонна енергетична доза (потужність джерела тепла на час його роботи) до тканини, що підлягає нагріванню чи деструкції. Після подання такої дози джерело тепла вмикається. Фіксується час охолодження t_1 , тобто час, за який температура тканини в зоні нагрівання знижується до температури крові. Далі джерело тепла вмикається знову і процес інтерстиціальної гіпертермії чи термотерапії продовжується деякий час, звичайно не більший $2 \div 4$ хв. По досягненню такого вибраного проміжку часу, обмеженого вказаними значеннями хвилин, джерело тепла знову вмикається на час встановлення у контрольованій термозондами зоні тканини температури крові. По досягненню такої до зони

знову подається раніше вибрана еталонна енергетична доза. Джерело тепла вмикається і знову фіксується нове значення часу охолодження t_m , $m=2$, за який температура в зоні, як це фіксується термозондами, знижується до температури крові. Надалі знову вмикається джерело тепла і процес малоінвазивної термотерапії на протязі обмеженого часу, який не повинен перевищувати $2 \div 4$ хв і черговість викладених вище етапів знову повторюється, кожного разу визначаючи t_m , $m>2$, до тих пір, поки значення $\Delta_m = t_{m+1} - t_m$, $m > 1$, що були $\Delta_m < 0$, стануть $\Delta_m > 0$. Це означає, що ефект підвищення кровотоку тканини на початку її нагрівання, якщо він був зафіксований завдяки значенням $\Delta_m < 0$, зникає, початковий режим гіпертермії або термотерапії встановився і подальші режими можна організовувати згідно способу, запропонованому в [2].

Приклад. Хворий В-ний, 1976 р.нар., доставлений до лікарні із підозрою на внутрішньомозкову пухлину скроневої ділянки піворуч МРТ головного мозку виявила інтенсивне в режимі T_1 та гіперінтенсивне у режимі T_2 огнище утворення розмірами $6.8 \times 6.3 \times 8\text{см}^3$, що узгоджувалося із первинним діагнозом. Хворому проведена інтерстиціальна лазерна гіпертермія пухлини. Використовувався лазер на алюмоітрієвому гранаті з неодимом потужністю 50Вт, вихідна потужність 5Вт, експозиція 30хв.

Значення показника Δ_m після чотирьохразового вимірювання часів охолодження тканини t_1, t_2, t_3, t_4 через кожні 2хв її нагрівання дорівнювали 4, 9, 16, 1 (всі в секундах і від'ємні). Згідно запропонованого способу встановлення початкового режиму гіпертермічного нагрівання злоякісної пухлини можна вважати досягнутим. Наступні режими нагрівання встановлювали за способом, запропонованим в [1]. Післяопераційний період без ускладнень. Рана загоїлась первинним натягом. Неврологічне - регрес гіпертензійної симптоматики. За даними 99m Tc MIBI ОФЕКТ в лівій скроневій ділянці спостерігається порівняно низької інтенсивності вогнище розмірами $1.5 \times 1.5 \times 2.0\text{см}^3$, обумовлене некрозоутворенням в залишках пухлинної тканини. Хворий виписаний із стаціонару в задовільному стані.

Спосіб може широко використовуватися в клініках, де впроваджується малоінвазивна інтерстиціальна термотерапія за допомогою НВЧ-попів, лазерного випромінювання, зфокусованого ультразвукового поля, радіомагнітних полів та ін. Застосування цього способу збільшує ефективність такої медичної технології лікування, знижує число повторень термотерапевтичних втручань, зменшує кількість ліжко-днів перебування хворого в лікарні, значно зменшує число інтраопераційних ускладнень.

Література

1 Kress R., Roemer R. A Comparative Analysis of Thermal Blood Perfusion Measurements Techniques Trans. ASME Journal of Biomechanical Engineering 1987, 109, N2, P 218-225.

2 Спосіб інтраопераційного вибору оптимального режиму проведення локальної

гіпертермії і термотерапії й визначення ступеня деструкції пухлинної тканини Розуменко В Д , Сігал В Л , Бідненко В М Патент України №33480А від 15 02 2001 р

3 Способ интраоперационного определения размеров очага термического поражения опухолевых тканей при лазерной интерстициальной термотерапии Ткаченко Т Н , Акимов А Б , Юдина О Т , Афанасьева Н И , Серегин В Е , Русанов К В , Тюрина Е Т Патент Украины 22609А от 17 03 1998 г

4 Svaasand L Dosimetry for laser induced hyperthermia Laser Med Sci, 1989,4,309-315

5 Milligan A J et al Predictions of blood flow thermal clearance during regional hyperthermia Int

J Radiat Oncol Biol Phys , 1983, 9, 1335-1343

6 Song C W et al Effect of temperature on blood circulation measured with the laser Doppler method Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989, 17, 1041-1047

7 Song C W et al Changes in human skin blood flow by hyperthermia Int J Radiat Oncol Biol Phys , 1990, 18, 903-907

8 Menovsky Th , Beek J F , Roux F X , Bown St G Interstitial Laser Thermotherapy Developments in the Treatment of Small Deep-seated Brain Tumors Surg Neurol , 1996,46, P 568-72

9 Verdaasdonk R M , Swol Ch F P Laser Light Delivery Systems for medical applications Phys Med Biol , 1997, 42, P 869-894

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71