



УКРАЇНА

(19) UA (11) 49273 (13) A

(51) B6 A61B17/00, A61N5/06

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ТЕРАПІЇ ГЛИБОКОРОЗТАШОВАНИХ ПУХЛИННИХ ТКАНИН

1

2

(21) 2001106857

(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, Ге-
расенко Костянтин Михайлович

(73) Розуменко Володимир Давидович

(57) Спосіб терапії глибокорозташованих пухлин-
них тканин, що включає введення фотосен-
сibilізаторів, дію лазерного випромінювання на
аномальну тканину, контактне вимірювання тем-
ператури пухлини термозондами, який
відрізняється тим, що проведення термотерапев-
тичної процедури здійснюють після закінчення
процесу фотодинамічної терапії

Винахід відноситься до малоінвазивної хірургії
доброякісних і злоякісних пухлин, що базується на
лазерних ефектах взаємодії оптичного випроміню-
вання з біологічними тканинами і може бути вико-
ристаний для руйнування глибокорозташованих
новоутворень в нейрохірургії, урології, онкології та
ін.

Одними із близьких аналогів винаходу є спо-
соби, що викладені в [1-5]. Вони обумовлюють
вибір умов, сприятливих для руйнування пухлин-
ної тканини при лазерних інтерстиціальній гіпертер-
мії (в загальному випадку термотерапії) і фото-
динамічній терапії на основі розрахунків
оптимальних умов їх проведення застосовно до
різних типів новоутворень. Суттєвою перевагою
таких способів є можливість досягнення зрівняно
підвищеної ефективності лікування хворих такими
методами, ніж це звичайно має місце. Але запро-
поновані способи не несуть конкретної інформації
про такі умови для кожного конкретного клінічного
випадку, скоріше можуть бути застосовані для не-
великих об'ємів пухлин, лінійний розмір деструкції
яких на мозку експериментальних тварин при та-
ких процесах звичайно досягає 1 ± 3 мм, не біль-
ше. Це є суттєве обмеження для клінічної практи-
ки.

Найближчим аналогом винаходу є прийнятий
нами за прототип спосіб, викладений в інформа-
ційному джерелі [6]. Згідно з ним, при одночасній
реалізації механізмів фотодинамічної терапії і ло-
кальної гіпертермії досягаються більші об'єми де-
структивної тканини пухлини за умов створення
оптимальних режимів лазерного випромінювання,
при яких має місце позитивний синергізм обох ме-
ханізмів і, як наслідок, терапевтичний ефект.

Але прийнятий нами за прототип спосіб має

низку недоліків, за якими розрахунки таких опти-
мальних режимів рідко можна вважати реальними.
Щонайперше це пов'язане із тим, що умови прове-
дження кожного із обох таких методів не співпада-
ють. Більше того, запропоновані існуючі до цих пір
фотосенсибілізатори спрацьовують завдяки утво-
ренню і дії синглетного кисню під дією випроміню-
вання на одній довжині хвилі, а лазерну інтерсти-
ціальну термотерапію звичайно проводять на
іншій [3]. Тому спосіб, що запропонований в [6]
фіксує можливу ідею сумісного використання двох
медичних технологій, але залишається відкритим
питання черги використання кожної із них як умо-
ви лікувальних ефектів при їх застосування в клінічній
практиці.

Задачею запропонованого винаходу є ство-
рення способу, що дозволяє щонайперше збіль-
шити об'єми ураження пухлинної тканини і, як на-
слідок, ефективність лікування. Така задача
вирішується тим, що в способі сумісного викорис-
тання фотодинамічної терапії і лазерної локальної
гіпертермії першим використовується метод фото-
динамічної терапії, який включає введення фото-
сенсибілізаторів, дію на аномальну тканину лазер-
ного випромінювання із відповідною довжиною
хвилі, а по закінченню його дії організовується те-
мпературний режим у відповідності із методом і
режимами локальної лазерної інтерстиціальної
гіпертермії і термотерапії.

Спосіб сумісного, але за визначеною чергою
використання двох таких медичних методів і, від-
повідно, дії різних механізмів руйнування пухлин
стає більш ефективним за своєю дією в клінічній
практиці, дозволяє деструктувати більші об'єми
аномальної тканини, ніж це має місце при стандар-
тних умовах проведення чи тільки фотодинаміч-
ної терапії, чи тільки локальної гіпертермії або то-

(13) A

(11) 49273

(19) UA

ді, коли локальна гіпертермія проводиться перед фотодинамічною терапією

Така вибрана черговість пояснюється і фізичним обґрунтуванням за показниками глибини проникнення 1 лазерного випромінювання із відповідною довжиною хвилі [7]. Здорова мозкова речовина людини, що коагулювала, має $1 \approx 1,8 \div 2,3$ мм (на довжині хвилі $\lambda = 1064$ нм), а для крові ("кров'яної каші", що створюється із тканиною після проведення фотодинамічної терапії) для $\lambda = 1064$ нм $1 \approx 4,1$ мм, тобто до 25% більше. Отже, якщо спочатку провести фотодинамічну терапію і перевести аномальну тканину в стан "кров'яної каші", а потім перейти до створення режимів локальної гіпертермії чи термотерапії із використанням високоенергетичного лазерного випромінювання неодимового лазера на алюмоітрієвому гранаті, то такою чергою досягаються більші глибини ураження тканини.

Спосіб здійснюється наступним чином. Проводиться передопераційна діагностика пухлинної тканини, в тому числі визначаються її розташування, розміри. Враховуючи це, складається протокол дії лазерного випромінювання для фотодинамічної терапії, а по закінченні його дії високоенергетичний лазер на алюмоітрієвому гранаті з неодимом використовується в такому режимі, щоб у тканинах відбувся вибраний (заданий) гіпертермічний (термотерапевтичний) розподіл температур. Контроль за ними може здійснюватись за допомогою термодатчиків (зондів), що вводяться в пухлину або граничні з нею тканини під контролем магнітно-резонансного чи ультразвукового сканера.

Приклад. В експериментах на перевитих гіляних пухлинах двох пацієнтів штаму 1018 (гістологічне анапластична астроцитомі) за 24 години до лазерного випромінювання введено внутрішньовенне фотосенсибілізатор фталоціанін. При фотодинамічній терапії використовувався лазер на алюмоітрієвому гранаті з неодимом "Радуга", друга гармоніка якого давала довжину хвилі 675 нм. Для одного з пацієнтів використовувався звичайний енергетичний режим фотодинамічної терапії - потужність лазера під час сеансу 50 мВт при тривалості 5 хв. Для іншого пацієнта режим визначався згідно запропонованого способу, а саме після проведення сеансу фотодинамічної терапії в режимі як для першого пацієнта формувалися умови нагрівання для створення розподілу гіпертермічних температур в пухлині завдяки лазерному випромінюванню від лазера на алюмоітрієвому гра-

наті з неодимом із довжиною хвилі 1064 нм при потужності 3 Вт при тривалості 10 хв.

Характерний розмір деструктивної тканини при фотодинамічній терапії, як показало мікроскопічне дослідження тканини мозку пацієнта, складав приблизно 3 мм. Проведення додатково після фотодинамічної терапії процесу локальної гіпертермії (термотерапії) згідно пропонуємого способу дозволив отримати розмір деструктивної зони пухлинної тканини з характерним розміром до 5,8 мм, що було виявлено при мікроскопічному дослідженні тканини мозку пацієнта, тобто майже на 100% більше.

Спосіб може широко використовуватись в клініках, де впроваджується фотодинамічна терапія і лазерна інтерстиціальна термотерапія пухлин. Застосування цього способу повинно збільшити термотерапевтичну ефективність такої комплексної технології лікування, знизити число рецидивів, знизити кількість ліжко-днів перебування хворого в лікарні, значно зменшити число інтра- і післяопераційних ускладнень.

Література

- 1 Бідненко В. Н., Сигал В. Л., Розуменко В. Д. Эффекты локальной гипертермии при фотодинамической терапии опухолей мозга. Доклады НАН Украины, 1999, №10, - С 181-185.
- 2 Svaasand L. O. Physics of laser-induced hyperthermia // Optical-thermal response of laser-irradiative tissue / Eds. A. J. Welch, M. G. C. van Gemert - New York: Plenum Press, 1995 - P 765-787.
- 3 Mang T. S. Combination studies of hyperthermia induced by the Nd:YAG laser as an adjuvant to photodynamic therapy // Laser Surg Med - 1990 - V 10 - №2 - P 173-178.
- 4 Henderson B. W., Waldow S. M., Potter W. P., Dougherty T. J. Interaction of photodynamic therapy and hyperthermia: tumor response and cell survival studies after treatment of mice in vivo // Cancer Res - 1985 - 45 - P 6071-6077.
- 5 Башкатов И. П., Киселев Г. Л., Лощенов В. Б. Лазерно-индуцированный нагрев биологической среды // Биомедицинская радиоэлектроника - 2001 - №1 - С 18-24.
- 6 Спосіб фотодинамічної терапії глибокорозташованих пухлинних тканин. Розуменко В. Д., Сигал В. Л., Бідненко В. М. Патент України №33479А від 15.02.2001р.
- 7 Laser-Induced Interstitial Thermotherapy, Eds. G. Muller, A. Roggan. Washington: SPIE Optical Engineering Press, 1995, 547 p.

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