



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39053 (13) A

(51) 7 A61B17/00, A61N5/067

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

(54) СПОСІБ СЕЛЕКТИВНОЇ ЛАЗЕРНОЇ ТЕРМОДЕСТРУКЦІЇ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВИХ ПУХЛИН ПІВКУЛЬ ВЕЛИКОГО МОЗКУ

(21) 2001010613

(22) 26.01.2001

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

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

(73) Розуменко Володимир Давидович

(57) Спосіб селективної лазерної термодеструкції внутрішньомозкових пухлин півкуль великого мозку хірургічним шляхом з використанням високоенергетичного лазерного випромінювання неоди-

мового лазера на алюмоітрієвому гранаті неперервної дії, який відрізняється тим, що на етапі хірургічного гемостазу при лазерній термодеструкції зон інфільтрації стінок ложа видаленої хірургічним шляхом пухлини використовується контрастна речовина.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що як контраст використовують 60% або 70% урографін за 5-20 хвилин до початку лазерної термодеструкції, що вводиться внутрішньовенно одноразово в кількості 300-600 мг на кг ваги хворого.

Винахід відноситься до медицини, а саме - до нейрохірургії, і може бути використаний при комбінованому лікуванні внутрішньомозкових пухлин півкуль великого мозку.

Відомі способи лікування внутрішньомозкових пухлин півкуль великого мозку хірургічним шляхом з використанням високоенергетичного лазерного випромінювання АІГ-неодимового\* лазера неперервної дії на сьогоdnішньому етапі суттєво не підвищили їх антибластичної ефективності при наявності певних обмежень щодо розмірів, локалізації пухлини та методологічних підходів. Інтерстиціальна лазерна термодеструкція є ефективною в лікуванні малих за розмірами пухлин. Лазерний промінь стереотаксично доставляється через один чи декілька опромінювачів в пухлинну тканину. При цьому внаслідок місцевої лазерної термодеструкції утворюється некротичне вогнище, розміри якого залежать від потужності та експозиції опромінення. За даними Higuchi N. et al. (1992) та Menovsky T. et al. (1996) максимальний діаметр ушкодження досягає 16 мм (3 Вт, 300 с). При цьому відмічено лише незначне збільшення ремісії життя оперованих хворих порівняно з контрольною неопроміненою групою. До того ж на 2-3 добу наростає набряк мозку, що потребує додаткових доз дексаметазону. Sakai T. et al. (1992) стверджують, що лазертермія з використанням високоенергетичного опромінення АІГ-неодимового лазера є успішною при глибоко розташованих пухлинах мозку, коли загальнотрадиційні хірургічні методи важко використати з належною ефективністю. Ними прооперовано 5 хворих з внутрішньомозковими

пухлинами півкуль великого мозку малих розмірів (близько 2 см у діаметрі). Контрольні КТ\*\* дослідження підтвердили повну термодеструкцію (експозиція випромінювання 300-600 с) у 4-х пацієнтів та зменшення розміру пухлини в одному випадку. Після операцій не відмічено поглиблення неврологічного дефіциту, проте автори висловлюють жаль, що не змогли збільшити вихідну потужність лазерного опромінення вище 5 Вт через виникнення ефекту адгезії на кінці опромінювача та зв'язану з цим небезпеку виникнення кровотечі з новоутворених шунтуючих судин. Kahn et al. (1998) доводять, що при астроцитомах II ступеня анаплазії (з невиразною судинною мережею) температурні кордони в 60-65 градусів С (потрібні для виникнення ефекту некрозоутворення) сягали більших розмірів (2,5-3 см) в пухлинній тканині, ніж при пухлинах більш злоякісних. Автори роблять висновок, що при внутрішньомозкових пухлинах низького ступеня злоякісності (II-III) лазерна термодеструкція є більш ефективним методом лікування, оскільки виразна судинна сітка злоякісних пухлин зменшує розповсюдження лазерного випромінювання внаслідок поглинання випромінювання АІГ-неодимового лазера (1,06 мкм) гемоглобіном крові.

Одним з найбільш близьких до способу за винаходом та прийнятим нами за прототип є спосіб хірургічного лікування гліом різного ступеня злоякісності та лазерної термодеструкції залишків пухлинної тканини в післяопераційному ложі з застосуванням випромінювання АІГ-неодимового лазера (1,06 мкм) (Медяник І.А., 1998). Автор підкре-

(19) UA (11) 39053 (13) A

слює, що після хірургічного видалення основної частини пухлини поетапна термодеструкція та термокоагуляція пухлинних тканин, які розповсюджуються в медіанні структури, дозволяє виконати більш радикальне видалення пухлин та знизити ризик виникнення неврологічних порушень в післяопераційному періоді. За даними морфологічних досліджень автора, глибина проникнення термодеструктивної дії високоенергетичного лазерного випромінювання безконтактним методом - 5 мм при гліомах I-II ступеня анаплазії та до 3-х мм при гліобластомі (IV ступінь анаплазії, як правило високий рівень васкуляризації), що на думку автора не є достатнім та потребує подальших досліджень.

Задачею винаходу є створення способу селективної лазерної термодеструкції внутрішньомозкових пухлин півкуль великого мозку хірургічним шляхом з використанням високоенергетичного лазерного випромінювання АІГ-неодимового лазера неперервної дії, при якому відмічається його висока термодеструктивна антибластична активність при низькому впливі на оточуючі мозкові структури.

Поставлена задача вирішується таким чином, що під час хірургічної операції з видалення основної частини пухлини після виконання умов хірургічного гемостазу перед етапом лазерної термодеструкції решток пухлинної інфільтрації за 5-20 хвилин внутрішньовенно одноразово вводиться 60% або 76% урографін в кількості 300-600 мг на кг ваги хворого.

Спосіб здійснюється таким чином. Напередодні перед операцією роблять пробу на контрастну речовину - 1 мл контрасту в/в на 5,0 фізрозчину та слідкують за самопочуттям хворого. При наявності алергічних реакцій виставляють протипокази та призначають антигістамінні препарати. Хворому по закінченні хірургічного видалення основної частини пухлини та виконання умов гемостазу проводиться внутрішньовенно одноразове введення 60% або 76% урографіну в кількості 300-600 мг на кг ваги хворого. 1 мл урографіну містить 0,1 г амідотризоату натрію та 0,52 г амідотризоату метилглюкаміну в водному розчині. Набирати в шприц контрастну речовину потрібно безпосередньо перед початком введення, нагрівши препарат до 37 градусів С для зменшення в'язкості (в'язкість при 20 градусах С - 18,5 сП, при 37 градусах С - 8,9 сП). Вводить рентгеноконтрастну речовину лікар-анестезіолог в ту судину, що катетеризована для системного анестезіологічного забезпечення. Швидкість введення - 20 мл/хв. При цьому відслідковуються показники тиску, серцебиття хворого. Відомо (Сергеев П.В., Свиридов Н.К., Шимановський Н.Л., 1980), що приблизно на 5-10 хв після введення контрастуючий агент ефективно накопичується в паренхімі пухлини приблизно протягом 15-20 хв. При цьому 76% урографін, який має показник заломлення 1,46 (Бакуткін В.В., Максимова І.Л., Сапрыкін П.І., Тучин В.В., Шубочкін В.В., 1987), значно підвищує показник заломлення паренхіми пухлини (1,37 (Roggan A., Muller G., 1995)), і наближує його до показника заломлення нейроцитарних відростків, стінок капілярів та мембран клітинних органел. Виникає так званий ефект "просвітлення" за рахунок узгодження показників заломлення розсіюючих центрів та

базової речовини, що за результатами термометрії в 1,3-1,5 раза збільшує глибину проникнення лазерного випромінювання. На 5-20-й хв починають виконувати секторальну лазерну термодеструкцію місць пухлинної інфільтрації з використанням високоенергетичного лазерного випромінювання АІГ-неодимового лазера через гнучкий волоконний опромінювач із "свіжозрізаним" дистальним кінцем. Перевагою останнього при безконтактному методі опромінення перед дифузійними аплікаторами зі сферичною та конусоподібною індикатрисою є можливість сконцентрувати через малий діаметр першого на пухлинній тканині світлову пляму гелій-неонового пілот-лазера меншого розміру, а тому більшої щільності опромінення з найбільш паралельним та найбільш ефективним для глибокого проникнення, потоком лазерного випромінювання. Методологічним критерієм слідування світлової плями з однієї точки до іншої є макроскопічне видне "почорніння" капілярної сітки зони паренхіми пухлини, яка піддається термодеструктивному впливу. Середній час опромінення післяопераційного ложа в місцях пухлинної інфільтрації - 1 хв на ділянку в 1 см<sup>2</sup>. Урографін краще накопичується в пухлинах з гарно вираженою власною судинною мережею, тобто III-IV ступеня злоякісності, і зовсім не виявляється в незміненій мозковій речовині, тому при лазерному опроміненні на кордоні "мозок - пухлина" буде відмічене селективне поглинання в пухлинній тканині. Після закінчення лазерної термодеструкції зашивають післяопераційну рану за загально прийнятими методами. За даними КТ головного мозку в динаміці (у проміжку з 2-ї по 8-му добу) слідкуємо за відсутністю післяопераційних ускладнень, розміром зон термодеструктивного некрозу та перифокального набряку. При визначенні параметрів селективної лазерної термодеструкції урахуємо дані ОФЕКТ\*\*\* - однофотонної емісійної комп'ютерної томографії з 99 Тс МІВІ та 99 Тс ГМПАО на предмет виразності власної судинної мережі пухлини.

Приклад 1. Історія хвороби №6268/00. Хворий Ф-н, 1974 р. нар., при надходженні в клініку висловлює скарги на помірний головний біль, в анамнезі близько двох тижнів тому мав місце судомний приступ з втратою свідомості. На очному дні - ангіопатія сітківки. МРТ головного мозку №1505 від 24.11.2000 - у лівій скроневій ділянці, займаючи практично весь її об'єм. Візуалізується інтенсивне у режимі Т<sub>1</sub> та гіперінтенсивне у режимі Т<sub>2</sub> вогнище утворення розмірами 7,2х6,1х8 см. Заключення: внутрішньомозкова пухлина скроневої ділянки ліворуч. ОФЕКТ №751 від 29.11.00 з 99 м Тс ГМПАО - вогнище утворення зі зниженою перфузією в лівій скроневій ділянці. ОФЕКТ № 745 з 99 мТс МІВІ (туморотропним ПФП) - дані стверджують, що радіоізотопні зміни характерні для гліоми низького ступеня злоякісності. Клінічний діагноз - внутрішньомозкова пухлина у лівій скронево-базальній ділянці. Проба на контраст від 3.12.2000 - негативна. Операція від 4.12.2000: видалення пухлини, селективна лазерна термодеструкція. Параметри опромінення: вихідна потужність на детальному кінці "свіжозрізаного" гнучкого волоконного опромінювача - 50 Вт. експозиція - 300 с, сумарна доза - 15 тис. Дж, урографін 76%-40,0 в/в за 10 хв до початку лазерного опромінен-

ня зі швидкістю 20,0 на 1 хв. Лазерне опромінення виконується з відстані 2-4 мм поступовим зміщенням плями гелій-неонового пілот-лазера після "почорніння" капілярної сітки підлеглої паренхіми пухлини. Реакції на контрастуючий агент за показниками серцево-судинної діяльності не виявлено. Дані контрольного КТ та ОФЕКТ (№787 від 12.12.00) головного мозку в післяопераційному періоді - виявлено вогнища некрозоутворення завширшки до 5-8 мм у напрямку невиданих решток пухлинної інфільтрації. Ранній післяопераційний період - без ускладнень. Шви зняті на 8 добу. Рана загоїлась первинним натягом. Гістологія № 1049 - астроцитома фібрилярно - протоплазматична II-III ступеня анаплазії. Неврологічне: регрес гіпертензійної симптоматики, грубої пірамідної недостатності та мовних порушень не виявлено. Хворий виписаний у задовільному стані для подальшого проходження променевої терапії за місцем проживання.

Приклад 2. Історія хвороби № 6303/00. Хвора Гл-ка, 1950 р. нар. При надходженні виражений гіпертензійний синдром з початковим застоєм на очному дні. За даними радіонуклідної ангіографії № 759 від 30.11.2000 в базальних відділах лівої півкулі спостерігається неінтенсивне, нечітко контуроване (хмароподібне) вогнище гіперфіксації перфузійного препарату. При дослідженні 99 m Tc MIBI ОФЕКТ в лівій лобній ділянці відмічається чіткої перстнеподібної форми вогнище інтенсивного (КА=12,39) нагромадження індикатора, розмірами 3,5x4,5x4 см. Висновок - об'ємний процес з порожнинним компонентом. Найвірогідніше - гліома високого ступеня злоякісності. За даними 99 m Tc ГМПАО ОФЕКТ від 4.12.2000 в лівій лобній ділянці в проекції кори (в основному) - зона зниженої перфузії розміром 2,0x3,5x2,5 см (КА=0,57), обумовлена більшою мірою порожнинним новоутворенням. КТ-Somatom Plus від 29.11.00: в лівій задньолобнороскроневій ділянці вогнище щільністю 23-25 од Н, при в/в посиленні накопичує контраст розмірами 3,8x3,9x4,5 см, обмежене зоною набряку завширшки - 1,2 см. Операція від 5.12.2000 - видалення внутрішньомозкової пухлини у лівій задньолобнороскроневій ділянці по перифокальній зоні, селективна лазерна термодеструкція (уро-графін 76% 40,0). Параметри опромінювання - вихідна потужність 50 Вт, експозиція - 600 с. Сумарна доза - 30 тис Дж. Післяопераційний період без ускладнень. Шви зняті на 8 добу. Рана загоїлась первинним натягом. Неврологічне - регрес гіпертензійної симптоматики. ОФЕКТ - контроль від 12.12.2000 № 788. За даними 99 m Tc MIBI ОФЕКТ в лівій скроневій ділянці спостерігається порівняно низької інтенсивності (КА=5,0) вогнище розмірами 1,5x1,5x2,0 см, обумовлене некрозоутворенням в залишках пухлинної тканини. Хвора виписана із стаціонару в задовільному стані.

Приклад 3. Історія хвороби №6211/00. Хворий Яц-к, 1960 р. нар. При надходженні сильний головний біль. На очному дні - частковий парез п. oculomotorius праворуч. Представлені КТ головного мозку - внутрішньомозкова t-г правої скроневій ділянки з медіанним розповсюдженням. 27.11.2000 - операція видалення пухлини, селективна лазерна термодеструкція у напрямку медіанних залишків пухлинної інфільтрації (урографін 76% 40,0) -

вихідна потужність 30 Вт (480 с), потім 50 Вт (120 с). Сумарна доза 20400 Дж. Контрольна КТ головного мозку на 5-ту добу - некрозоутворення прошарком 8-9 мм у медіанному напрямку залишків пухлини. Гістологія №1019 - анапластична астроцитома (III ст. злоякісності). Післяопераційний період без ускладнень. Грубої неврологічної симптоматики не відмічено. Хворий виписаний в задовільному стані.

Запропонований спосіб використовується в клініці внутрішньомозкових пухлин Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України. Було прооперовано та проведено селективну лазерну термодеструкцію 9 хворим із внутрішньомозковими пухлинами півкуль великого мозку. Побічних дій у вигляді алергічних реакцій на контраст не відмічено. Серед усіх хворих регрес гіпертензійної симптоматики на фоні відсутності посилення порушень рухових та мовних функцій - у 8 випадках, в одному випадку - тимчасове утримання гіпертензійного синдрому строком до 5 днів на фоні протинабрякових препаратів при відсутності післяопераційних ускладнень за даними КТ у динаміці. Представлений спосіб дає змогу підвищити якість життя хворих в ранньому післяопераційному періоді та створити сприятливі умови для проведення подальших променевої та хіміотерапії, що в кінцевому випадку має за мету продовжити строк ремісії хворих із внутрішньомозковими пухлинами півкуль великого мозку. Це оптимізує перспективи запровадження методу селективної лазерної термодеструкції в клінічну практику нейроонкологічних клінік.

#### Джерела інформації

1. Higuchi N., Bleier A.R., Jolesz F.A., Colucci V.M. Morris J.H. Magnetic resonance imaging of the acute effects of interstitial neodymium: YAG laser irradiation on tissues, *Invest Radiol*, 1992; 27:814-21.
2. 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, v. 46, № 4, p. 568-572.
3. Sakai T., Fujishima I., Sugiyama K., Ryu H., Uemura K. Interstitial laserthermia in neurosurgery // *J. Clin Laser Med Surg*, 1992 Feb; 10(1); 37-40.
4. Kahn T., Harth T., Kiwit J.C., Schwarzmair H.J., Wald C., Modder U. in vivo MRI thermometry using a phase-sensitive sequence: preliminary experience during MRI-guided laser-induced interstitial thermotherapy of brain tumors // *J. Magn Reson Imaging*, 1998 Jan-Feb; 8(1):160-4.
5. Медяник М.А. Применение неодимового АИГ-лазера в хирургии глиом разной степени злокачественности // *Бюл. Укр. асоціації нейрохірургів*. - 1998. - № 5. - С. 153-4.
6. Сергеев П.В., Свиридов Н.К., Шимановский Н.Л. Рентгено-контрастные средства. - М.: Медицина, 1980. - 240 с., с ил.
7. Бакуткин В.В., Максимова И.Л., Сапрыкин П.И. и др. Рассеяние света склеральной оболочкой глаза // *ЖПС*. - 1987. - Т. 46. - № 1. - С. 104-107.
8. Roggan A., Muller G.. Dosimetry and computer based irradiation planning for laser-induced interstitial thermotherapy. - In: *Laser-induced interstitial thermotherapy* / Eds. Muller G., Roggan A. - SPIE Optical Eng. Press. - Washington, 1995, p. 114-156.

Примітка:

\*АІГ-неодимовий лазер - неодимовий лазер на алюмоітрієвому гранаті.

\*\*КТ - комп'ютерна томографія.

\*\*\*ОФЕКТ - однофотонна емісійна комп'ютерна томографія.

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

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

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---