



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43757 (13) A

(51) 7 A61B17/00, A61N5/06

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ЛАЗЕРНОЇ ТЕРМОДЕСТРУКЦІЇ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВИХ ПУХЛИН ПІВКУЛЬ ВЕЛИКОГО МОЗКУ**

(21) 2001085903

(22) 22 08 2001

(24) 17 12 2001

(46) 17 12 2001, Бюл. № 11, 2001 р

(72) Розуменко Володимир Давидович, Хоменко Олексій Володимирович, Тяглий Сергій Васильович, Макеев Сергій Сергійович, Звездяк Роман Тарасович

(73) РОЗУМЕНКО ВОЛОДИМИР ДАВИДОВИЧ

(57) 1 Спосіб диференційованої лазерної термодеструкції із використанням високоенергетичного випромінювання неодимового лазера на алюмопрієвому гранаті, який відрізняється тим, що при виборі експозиції інтраопераційної лазерної термодеструкції враховують ступінь кровопостачання та попередній ступінь анаплазії пухлини на основі визначення коефіцієнта асиметрії (КА) за даними однофотонної емісійної томографії, при цьому для безконтактної імпульсної термодеструкції зон пухлинної інфільтрації післяопераційного мозкового ложа пухлин з КА=1,0-5,9 встановлюється експозиція 300 с, для пухлин з КА=6,0-11,9 - експозиція 420 с, для пухлин КА = 12,0 -14,9 -

експозиція 600 с, для пухлин з КА=15,0-17,9 - експозиція 720 с

2 Спосіб диференційованої лазерної термодеструкції із використанням високоенергетичного випромінювання неодимового лазера на алюмопрієвому гранаті, який відрізняється тим, що при виборі експозиції інтраопераційної лазерної термодеструкції враховують ступінь кровопостачання та попередній ступінь анаплазії пухлини на основі визначення коефіцієнта асиметрії (КА) за даними однофотонної емісійної томографії, при цьому для термодеструкції часток пухлин, що розповсюджуються в медіанні структури чи функціонально важливі ділянки мозку, використовують неперервний режим безконтактного опромінення при вихідній потужності 10 Вт і експозиції 300-600 с, при цьому для пухлин з КА=1,0-11,9 проводять термодеструкцію без введення контрастуючих агентів, а за умов КА=12,0-17,9 - селективну лазерну термодеструкцію із введенням внутрішньовенно одноразово в кількості 300-600 мг на кг ваги хворого за 5-20 хвилин до початку опромінення, як контрастуючої речовини 60%-70% урографіну

Винахід відноситься до медицини, а саме до нейрохірургії, і може бути використаний при хірургічному лікуванні внутрішньомозкових пухлин головного мозку

Набувши широкого застосування в схемах термотерапії онкологічних захворювань, судинних вад та ін., за своїм механізмом дії енергія випромінювання неодимового лазера на алюмопрієвому гранаті з довжиною хвилі 1,06 мкм переходить в глибини пухлинної тканини, головним чином, в теплову з розвитком незворотного теплового ушкодження у вигляді заданого за об'ємом коагуляційного некрозу [1]

Ефективність вихідного променевого розповсюдження залежить від оптичних характеристик середовищ проходження потоком лазерних променів, індикатиси розсіяння випромінювання на кінцевиком світловоду та ступеню теплових втрат від компенсаторного зносу током крові [2] Моделювання схем термотерапії пухлин різного ступеня злоякості проводиться на доопераційному

етапі, коли визначається метод, підхід та розмір лазерної термодеструкції пухлини

Як зазначено в інформаційному джерелі [3], можливості інтраопераційного використання неодимових лазерів на алюмопрієвому гранаті на основі теплових ефектів гіпертермії, коагуляції та випаровування можуть використовуватись трьома методами - безконтактним, контактним та внутрішньотканним

Безконтактний метод реалізується при роботі на тканині як в фокусі лазерного пучка, так і дефокусованим променем В залежності від того, який спосіб опромінення використовується - для коагуляції чи для випаровування тканини - змінюється і щільність потужності випромінювання При безконтактному методі випаровування утворюється широка зона коагуляції від 3 мм до 5 мм, яка сприяє зупинці кровотечі і оклюзії кровеносних судин - вен до 3 мм та артерій до 1,5 мм Контактний метод використовується для отримання хірургічних розрізів з вузькою зоною коагуляції Внут-

рішньотканинний метод використовується для глибинного руйнування патологічних тканин. При цьому на кордоні між контактуючою в глибині патологічної стромі поверхнею накінцевика і тканиною поглинається більша частина випромінювання АІГ-неодимового лазера з виникненням ефекту обвуглювання. Ширина коагуляційної зони в значній мірі залежить від часу енергетичного впливу та теплопровідності тканини.

Використання фокусуєного маніпулятора надає широкого спектру способів взаємодії з тканиною від утворення тонкої зони коагуляції в мікрохірургії до широкого коагуляційного прошарку для зупинки кровотечі. Можна ефективно розрізати тканину, а можна провести підшкірну термодеструкцію без ушкодження оточуючих шарів тканини. Для мікрохірургічної препарати під час операції потрібно мати фокусуєний маніпулятор з малим діаметром п'ятна фокусування.

Для резекції паренхіматозних органів чи сильно кровоточивих пухлин потрібна висока вихідна потужність випромінювання. Операції виконують при малих діаметрах фокуса, потужності випромінювання 60 Вт і в неперервному режимі, при цьому після початку обвуглювання виникає випаровування з широкою зоною коагуляції. Ця коагуляційна зона сприяє зупинці кровотечі, оклюзуючи капіляри та малі судини. Якщо при проведенні операції розвести тканину, особливо при частковій резекції печінки, то можна своєчасно ідентифікувати судини та звести до мінімуму ризик їх випадкового випаровування.

Таким чином, для досягнення ефективної термодеструкції патологічних тканин потрібно проводити диференційований підхід щодо кожного конкретного випадку лікування.

Одним з найбільш близьких до заявляемого та прийнятий нами за прототип є спосіб вибору методів лазерної термодеструкції гемангіом [4].

На основі диференційованого підходу використання властивостей теплової лазерно-тканинної взаємодії, авторами визначені чотири методи термодеструкції гемангіом в залежності від глибини залягання патологічного вогнища - прямий черезшкірний, черезшкірний з льодовим охолодженням, підшкірний та внутрішньотканинний.

Гемангіоми, артеровенозні після народження ваді розвитку, атеровенозних судин, повинні оперуватись, на думку авторів, методом лазерної термодеструкції як можна раніше, щоб не очікувати ускладнень у вигляді прогресуючої венозної недостатності, анемії, нориці, трофічних розладів, "косметичних" прогресуючих вад. Пропонується користуватись простою програмою, за допомогою якої можна спланувати окремі кроки лікування.

Якщо гемангіома локалізована на лиці чи в аногенітальній ділянці, то у відповідності із згаданими ускладненнями, вона розглядається як екстренний випадок, і відповідна лазерна терапія починається безпосередньо після постановки діагнозу. Якщо гемангіома знаходиться на іншій частині тіла, то її можна спостерігати і більший період часу та при вираженій тенденції до росту піддати лазерній обробці. Якщо ж, навпаки, спостерігається зупинка росту, рекомендується очікувати і застосовувати лазерну термодеструкцію лише при виникненні ускладнень. При спонтанному регресі ге-

мангіома може залишити після себе сліди, які потрібно піддати подальшій лазерній обробці з метою досягнення задовільного косметичного результату.

Для діагностики та контролю лікування автори запропонованого способу вибору методів термодеструкції гемангіом користувались кольорово-кодовою дуплекс-сонографією та магнітно-резонансною томографією, які допомагали уточнити локалізацію та особливості розповсюдження судинного вогнища.

Прямий черезшкірний метод використовувався при поверхневому (на глибині 0-1 мм) заляганні більшій частині гемангіоми. Застосовувались одиночні імпульси з фокусом в 1 мм, потужністю 20 Вт і коротким часом експозиції 0,1 с.

Черезшкірний з льодовим охолодженням (кубиками льоду товщиною 5-7 мм) метод лазерної термодеструкції гемангіом застосовувався при глибині залягання судинної ваді від 1 до 8 мм. При цьому поверхня шкіри охолоджується до температури нижче 10°C, на поверхні не виникає температур, що ведуть до коагуляції. Навпаки, на глибині, де відсутній ефект охолодження, досягається температура вище 60° з наступною термодеструкцією. Показники використаних за даним методом параметрів опромінення - потужність 40 Вт, діаметр фокусу 5 мм. Експозиція випромінювання дорівнювала часу, коли танув лід після поглинання приблизно 1000 Дж в одній ділянці термодеструкції.

Підшкірна техніка з використанням кварцевого світловоду (діаметр 600 мкм) із сколотим кінцем проходила при заляганні гемангіом глибше 8 мм при потужності випромінювання 5 Вт з максимальним часом експозиції 180 с. Завдяки поступовим просуванням оптичного накінцевика навколо судинного вогнища автори способу досягли розміру коагуляційного некрозу діаметром в 15 мм. Ефект термодеструкції при цьому методі додатково визначається пальпаторно у вигляді креатпції звільненого CO₂ при нагріванні підшкірних тканин вище 57°C.

Внутрішньотканинний спосіб лазерної термодеструкції використовувався при інтраламінарному розташуванні гемангіоми в середині паренхіматозного органу. Лазерна термодеструкція проходила при пунктуванні гемангіоми оптичним накінцевиком через шкіру під магнітно-резонансним моніторингом за параметрами опромінення 5-10 Вт протягом 120 с. Післяопераційний регрес судинної ваді спостерігався приблизно через тиждень та складав інволюційну динаміку гемангіом у 70% випадків. При необхідності через 2 тижні повторювали лазерну терапію.

За наявності позитивних якостей диференційованого вибору методів лазерної термодеструкції гемангіом, у зазначеному як прототип інформаційному джерелі мають місце, на наш погляд, недоліки, пов'язані з розглядом проблеми лікування гемангіом лише методом монотерапії, тобто без застосування лазерної техніки на етапах хірургічних операцій у випадках, коли черезшкірною пункцією неможливо адекватно підійти до окремих дефектів судинних стовбурів, чи коли дані пунктуючі маніпуляції можуть визвати додаткові ускладнення, про які автори вище описаного способу вибору методів лазерної термодеструкції не згадують.

Задачею винаходу є створення способу диференційованої лазерної термодеструкції внутрішньомозкових пухлин півкуль великого мозку на основі урахування особливостей розповсюдження пухлини, кровопостачання та попереднього ступеня анаплазії пухлини, що дозволить підвищити ефективність хірургічного втручання, знизити травматичність операції

Поставлена задача вирішується таким чином, що при виборі експозиції лазерної термодеструкції враховували ступінь кровопостачання та попередній ступінь анаплазії пухлини на основі визначення коефіцієнта асиметрії (КА) за даними одnofотонної емісійної томографії

КА уявляє собою величину відношення кількості накопичення у враженій півкулі щодо контрлатеральної ізотопної речовини МІБІ (метоксіізобутилізонітрил), що має ряд позитивних характеристик, вибірково накопичуючись в мітохондріях пухлинних клітин в залежності від їх ступеня анаплазії

Найбільш ефективний метод хірургічного втручання вибирався на основі отриманих нейроінтраскопічних даних, виходячи з доцільності максимально можливої лазерної термодеструкції пухлинної тканини в межах функційно дозволених та анатомічно обґрунтованих кордонів

Керований високоенергетичний лазерний промінь використовувався під час нейрохірургічних операцій як мінінвazīйний, принципово новий прецизійний інструмент для забезпечення ефективної лазерної термодеструкції пухлинної тканини на математично розрахованій глибині при неперервному та імпульсному режимах лазерного випромінювання

За даних умов використовувались три безконтактні методи - імпульсна лазерна термодеструкція зон пухлинної інфільтрації післяопераційного мозкового ложа, неперервна лазерна термодеструкція часток пухлини з розповсюдженням в медіанні структури та функційно-важливі зони мозку, селективна лазерна термодеструкція перваскуляризованих пухлин

Операції проводились з використанням двох хірургічних, неодимових лазерів на алюмінієвому гранаті з довжиною хвилі 1,06 мкм - "Радуга-1" неперервної дії та "Нейронеодим" імпульсної дії

Лазерну термодеструкцію зон пухлинної інфільтрації післяопераційного мозкового ложа проводили в імпульсному режимі генерації випромінювання з використанням світловоду із сколотим кінцем діаметром 400 мкм, рівномірно скануючи "підозрілі" щодо пухлинної інвазії ділянки післяопераційного ложа. Ефективна експозиція при даній (20°) індикатрисі розсіяння, згідно проведенням експериментальним дослідженням, складає 15 секунд в одному секторі імпульсного впливу площею 2,43 мм² при щільності 1 кВт/см², що відповідає утворенню на глибині 1 см терморуїнівного для пухлинних клітин поля 70°C. Метод надзвичайно ефективний, дозволяючи за 360-600 секунд опромінити практично весь об'єм післяопераційного ложа. При такому режимі термодеструкції не визначається макроскопічних змін на поверхні опроміненої тканини, оскільки режим нагріву поверхні не викликає ефекту обуглювання, чого можна досягти збільшивши експозицію опромінення одного сектора пухлини до 1 хвилини.

В цілому перераховуючи променеве навантаження післяопераційного ложа встановлено прямопропорційну залежність сумарної експозиції опромінення від доопераційних нейроінтраскопічних даних щодо васкуляризації пухлинного вогнища та попереднього ступеня анаплазії пухлини, розраховуваних зокрема по коефіцієнту асиметрії як відношення радіоактивності пухлинного вогнища до радіоактивності контрлатеральної ділянки мозку. Значення коефіцієнту асиметрії щодо попереднього ступеня анаплазії пухлини та параметрів імпульсного випромінювання подані в таблиці

Таким чином, із підвищенням ступеня анаплазії пухлини, а значить кількості мітотичних клітин, що зумовлюють додаткове розсіювання лазерного випромінювання, потребується більший час сумарної експозиції лазерної термодеструкції пухлини. Такий підхід враховує оптичні властивості тканин та спрямований на підвищення радикальності операцій за умови збереження оточуючої мозкової речовини.

Імпульсну лазерну термодеструкцію можна виконувати також із використанням оптичного накінцевика з конусоподібною індикатрисою розсіяння лазерного випромінювання параметрами - енергія імпульсу 0,2 Дж, частота 12 Гц, дистанція 0,2-0,5 мм, тривалість імпульсу 0,3 мс, довжина хвилі 1,06 мкм [5]

Значення параметрів імпульсного опромінення в залежності від коефіцієнта асиметрії та попереднього ступеня анаплазії пухлини

Значення коефіцієнта асиметрії	Попередній ступінь анаплазії	Параметри імпульсного випромінювання		
		Частота, Гц	Енергія імпульсу, Дж	Експозиція, с
1,0-5,9	II	12	200	300
6,0-11,9	II - III			420
12,0-14,9	III			600
15,0-17,9	IV			720

Для лазерної термодеструкції часток пухлини з розповсюдженням в медіанні структури та функційно-важливі зони мозку особливо важливо

створити не тільки чітко дозований локальний вплив на визначену глибину пухлинної тканини, але й щоб ці незворотні зміни мали рівномірний коа-

гуляційний характер. Тому в цьому методі, на відміну від попереднього, нами використовувався неперервний режим лазерного випромінювання, що за умов опромінення пухлини на протязі тривалої експозиції - протягом від 150 до 300 секунд в одному секторі обумовлює виникнення рівномірного пошарового глибинного прогріву пухлинної тканини.

Для забезпечення даного механізму термодеструкції розрахунок щільності потужності на поверхні тканини повинен бути таким, щоб градієнт температур, змодульований на поверхні пухлинної тканини, був меншим за 140°C . Інакше ефект обуглювання тканин зменшить проникнення випромінювання на задану глибину, а отже і кінцевий результат термодеструкції.

За даними проведених термометричних і морфологічних досліджень на мозковій та пухлинній тканині експериментальних тварин нами визначені оптимальні характеристики неперервного режиму лазерної термодеструкції, які за умов інтраопераційного опромінення решток пухлини з медіанним розповсюдженням складають - вихідна потужність 10 Вт, експозиція 300-600 секунд. Використовується оптичний накінецьник з широкою конусовидною індикатрисою опромінення, що під кутом 90° з відстані 5 мм інтраопераційно дозволяє опромінювати сектор розміром $7,8\text{ мм}^2$.

Проведені післяопераційні нейроінтраскопічні дослідження показали найбільшу ефективність методу при пухлинах відносно низького ступеню анаплазії, з невираженими шунтуючими судинами при $\text{KA} = 1,0-11,9$.

Тому для пухлин високого ступеня анаплазії при $\text{KA} = 12,0-17,9$ нами була застосована селективна лазерна термодеструкція гіперваскуляризованих пухлин. В основу метода покладений ефект селективного поглинання пухлинними клітинами контрастуючої речовини, за рахунок чого зменшувалось розсіювання лазерного випромінювання, збільшувалась коагуляція тканин та глибина термодеструкції пухлини.

Метод селективної лазерної термодеструкції внутрішньомозкових пухлин півкуль великого мозку хірургічним шляхом з використанням високоенергетичного лазерного випромінювання неодимового лазера на алюмоітрієвому гранаті неперервної дії полягав в тому, що на етапі хірургічного гемостазу при лазерній термодеструкції зон інфільтрації стінок ложа видаленої хірургічним шляхом пухлини використовується контрастна речовина - 60% або 70% урографін за 5-20 хвилин до початку лазерної термодеструкції, що вводиться внутріш-

ньовенно одноразово в кількості 300-600 мг на кг ваги хворого (6).

Таким чином, нами розглянуто спосіб диференційованої інтраопераційної лазерної термодеструкції внутрішньомозкових пухлин півкуль великого мозку, який з урахуванням анатомічно обумовлених та функційно дозволених кордонів дозволяє вибрати оптимальний режим лазерної термодеструкції пухлин різного ступеня анаплазії та кровопостачання.

Спосіб застосований в клініці нейроонкології Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова при проведенні 90 операцій хворим із внутрішньомозковими пухлинами півкуль великого мозку. Спосіб спрямований, в першу чергу, на забезпечення високої якості життя в післяопераційному періоді, на зниження травматичності операцій та досягнення ефективної радикальності лазерно-хірургічних втручань в кожному конкретному випадку.

Запровадження способу диференційованої лазерної термодеструкції внутрішньомозкових пухлин півкуль великого мозку в клінічну практику нейрохірургічних відділень вкрай необхідно для України.

Список використаних першоджерел

- 1 Masters A, Bown S G. Interstitial laser hyperthermia in the treatment of tumors // *Lasers Med Sci* - 1990 - Vol 5 - P 129-135
- 2 Cheong W F, Pahl S A, Welch A J. A review of the optical properties of biological tissues // *IEEE J Quantum Electronics* - 1990 - Vol 26 - P 2166-85
- 3 Прикладная лазерная медицина. Учебное и справочное пособие // Под ред. Х.-П. Берлиена, Г.И. Мюллера. Пер с нем. - М: АО «Интерэксперт» - 1997 - 356 с.
- 4 Philipp C, Rohde E, Berlien H-P. Treatment of congenital vascular disorders with laser-induced thermotherapy // *Laser-induced interstitial thermotherapy* // Eds Mueller G, Roggan A. Bellingham, SPIE Press - 1995
- 5 Розуменко В.Д., Таранов В.В., Хоменко О.В. Спосіб імпульсної лазерної термодеструкції внутрішньомозкових пухлин півкуль великого мозку // Патент України № 39052А, заявл. 26.01.2001, опубл. 15.05.2001, бюл. № 3 - 8 с.
- 6 Розуменко В.Д., Сігал В.Л., Хоменко О.В. Спосіб селективної лазерної термодеструкції внутрішньомозкових пухлин півкуль великого мозку // Патент України № 39053А, заявл. 26.01.2001, опубл. 15.05.2001, бюл. № 3 - 10 с.

Тираж 50 екз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 - 72 - 89 (03122) 2 - 57 - 03