

УДК 576.8.06+616.006.097+616.33.002.44

Шляхи підвищення ефективності лазерної інтерстиціальної термотерапії пухлин мозку: нові розробки та їх реалізація

Розуменко В.Д., Сігал В.Л., Хоменко О.В.

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, м.Київ, Україна

Ключові слова: *локальна лазерна гіпертермія, фотодинамічна терапія, оптимальні температури, тепло-фізичні моделі, пухлини мозку.*

Вступ. Локальні гіпертермія і термотерапія — новітні медичні технології, що швидко розвиваються протягом останніх десяти років. Сьогодні вони використовуються в клініці онкологічних захворювань самостійно або у поєднанні з іншими, такими, як фотодинамічна терапія, хіміотерапія, радіовипромінювання і т.ін. Асортимент фізичних полів, що застосовуються для нагрівання біотканин, вельми різноманітний. Проте в останні роки особливо поширення, насамперед завдяки своїм унікальним властивостям, набуло лазерне випромінювання значної інтенсивності, необхідної для того, щоб локально забезпечувати в тканинах достатньо високі показники температур порівняно з температурою артеріальної крові [3,22]. Використання лазерного випромінювання при його інтерстиціальній подачі через випромінювач, який вводиться безпосередньо в пухлину, вважається особливо перспективним. При такій малоінвазивній хірургії порівняно нескладно керувати процесами нагрівання і руйнування аномальної тканини при умові збереження навколишніх здорових мозкових структур [25,26]. Саме це визначає широкі можливості застосування інтерстиціальної лазерної термотерапії в нейроонкології [20,23], де такі переваги мають особливу цінність.

Основними факторами, які забезпечують, зрештою, ефект лікування пухлин мозку, є локалізація підвищених температур у тканині, що підлягає руйнуванню, тривалість процесу нагрівання пухлинної тканини (експозиція тепла).

Існує досить великий обсяг літератури з гіпертермії і термотерапії взагалі і, зокрема, з інтерстиціальної термодеструкції пухлин мозку, в тому числі й присвяченої викладу різних режимів дії лазерного випромінювання, методів його введення в пухлину, післяопераційної гістології зруйнованих тканин при різних температурах, розробок необхідного неперервного моніторингу температури в зоні її дії і т.ін.

Усі ці висвітлювані в літературі проблеми дуже важливі, але, на жаль, їх розв'язання

ще не вирішує повністю основного завдання, що стоїть перед онкологами — обґрунтування вибору ефективних лікувальних температур, достатніх для руйнування пухлини. Можна констатувати, що більшість сучасних публікацій з інтерстиціальної термотерапії пухлин мозку досить схожі за рекомендаціями, що в них містяться стосовно вибору потужності лазерного випромінювання, навіть без урахування розмірів аномальної тканини. Тривалість нагрівання також, по суті, надзвичайно рідко співвідноситься із розміром пухлини, а її фізіологічні характеристики, що визначають розвиток теплового процесу і змінюються в міру цього розвитку або навіть при стабілізації у часі, особливо такі, як оптичні і перфузійні, зовсім не враховуються [9].

Тим часом дія високоінтенсивного лазерного випромінювання на тканину, як про це свідчать результати проведених у свій час випробувань і досліджень, а також клінічного використання лазерних скальпелів, виявила цілий ряд несприятливих наслідків. Цей факт вимагає ретельного вибору відповідних режимів застосування термотерапії, до цих пір ще не до кінця з'ясованих. Так, післялазерна реакція рани супроводжується, як правило, резорбцією некротичних мас, формуванням грануляції, рубців внаслідок регенерації або загоєння тканини, часом тривалих.

У світлі вищевикладеного виникає нагальна необхідність у теоретичному осмисленні самих технологій локальної гіпертермії чи термотерапії пухлин мозку та в обґрунтуванні клінічних умов їх проведення, що повинно базуватися на реалізації більш-менш з'ясованих механізмів руйнування пухлинних клітин при дії визначених температур та специфічних ефектів, пов'язаних з конкретним фізичним полем, що формує нагрівання.

Розподіл температур у мозковій тканині при інтерстиціальній лазерній гіпертермії і термотерапії. Попередні оцінки умов проведення лазерної інтерстиціальної термотерапії глибоко-

розташованих новоутворень звичайно можуть бути отримані математичним моделюванням, що ґрунтується на класичному біотепловому рівнянні. Останнє враховує суттєве значення нагрівання і відведення тепла для біологічної тканини, пов'язане з її кровопостачанням, яке, таким чином, може відігравати роль джерела або фактору перенесення тепла відповідної потужності. Об'єм біологічної тканини, на який діють лазерним випромінюванням, має бути таким, щоб забезпечувати рівномірний розподіл перфузії (кровонаповнення на одиницю об'єму чи маси тканини). В останні роки вживалися великі зусилля для побудови розв'язків класичного біотеплового рівняння чи його чисельних модифікацій для різних конфігурацій полів і тканин, джерел зовнішнього тепла, вихідних, початкових умов [8,13,15,26,28]. Очевидно, такі розв'язки дозволяли отримати розподіл температур в тканині при наперед визначених її характеристиках, які в переважній більшості випадків і досі дуже складно розпізнати, особливо в умовах клініки, а під час операції — фактично неможливо. В зв'язку з цим практична цінність такого моделювання, незважаючи на відносну його поширеність, невелика і фактично дозволяє тільки окреслити тенденції розвитку температурних розподілів як результат теплової дії на тканину. Такі розподіли рідко адекватно відбивають реальні клінічні ситуації і мають незначне практичне значення.

Імовірно, що для локальних гіпертермії та термотерапії пухлин мозку такі розподіли температур становлять деякий інтерес не тільки у зв'язку з уже вказаними мож-

ливостями отримання наближених теоретичних оцінок режимів проведення термотерапевтичних процесів для модельних систем, але й з огляду на з'ясування умов збереження сусідніх з пухлиною здорових мозкових тканин. Зрозуміло, що це є не менш важливим завданням для прогнозу ефективності і наслідків таких медичних технологій, особливо в нейроонкології.

Оригінальна модель для одержання наближених оцінок режимів руйнування пухлинної тканини була вибрана з урахуванням принципово нових елементів [7], що впливають на хід термотерапевтичного процесу і ще не розглядалися в літературі. Серед них відзначимо такі:

а) конструкція наконечника (рис.1), що забезпечує різні за конфігурацією вікна для виходу лазерного випромінювання;

б) нелінійна залежність кровотоку тканини, яку нагрівають; час дії лазерного випромінювання і його температури;

в) дифузне перенесення тепла в тканину, сусідню з тією, в якій поглинається лазерне випромінювання, що виходить з вікон наконечника.

Вихідне рівняння для такої моделі в циліндричній системі координат має вигляд:

$$k \left[\frac{\partial^2 T(r, z, t)}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 T(r, z, t)}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial T(r, z, t)}{\partial r} \right] + \rho_b c_b [T_b(r, z, t) - T(r, z, t)] w_b(t, T) + Q_1(r, z) = \rho c \frac{\partial T(r, z, t)}{\partial t}, \quad (1)$$

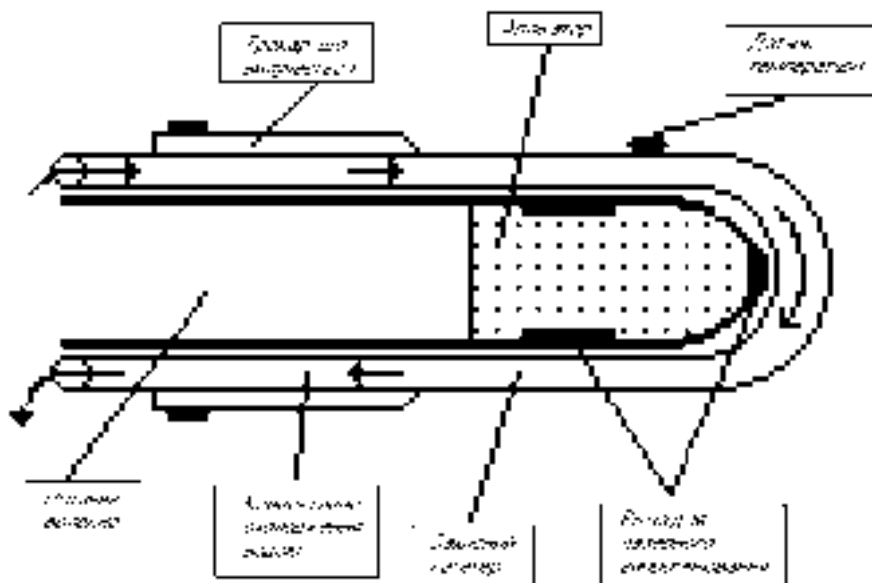


Рис.1. Схематичне зображення лазерного наконечника для інтерстиціальної гіпертермії і термотерапії

де c і c_b — питома теплоємність тканини і крові відповідно, k — коефіцієнт теплопровідності, T і T_b — температура тканини і крові відповідно, ρ і ρ_b — густина тканини і крові, w_b — перфузія крові, Q_1 — потужність розподіленого джерела тепла на одиницю об'єму тканини, t — час. Для розв'язків цього рівняння вибрали початкові і граничні умови з урахуванням того, що в тканинному шарі, який безпосередньо контактує з тією тканиною, де має місце поглинання лазерного випромінювання, розподіл температур визначається за тим же рівнянням (1), але при $Q_1(r,z)=0$. Тобто це означає, що прогрівання такого шару забезпечується тільки дифузією тепла із сусіднього шару і існуючим кровотоком. Для лазерного випромінювання генерація тепла в тканині визначається співвідношенням:

$$Q_1(r,z) = \mu_a \Phi(r,z), \quad (2)$$

де μ_a — коефіцієнт поглинання, а функція $\Phi(r,z)$ для Nd:YAG лазера, у відповідності із законом Бера, може бути такою:

$$\begin{aligned} \Phi(r,z) &= I_0 F(r,z) \exp[-(\mu_a + \mu_s)z], \\ F(r,z) &= \exp\left\{-r^2 / \left[2\delta^2(0) \exp(\mu_s z)\right]\right\}, \quad (3) \end{aligned}$$

У рівнянні 3 $\delta(0)$ і I_0 — радіус і інтенсивність лазерного пучка відповідно, μ_s — коефіцієнт розсіювання.

Основні якісні результати, отримані при розрахунках сформульованої моделі — чисельних розв'язках рівняння (1), — можна звести в основному до таких [29]:

а) порівняно менші потужності лазерного випромінювання забезпечують глибше і рівномірніше прогрівання тканини, але вимагають для досягнення визначених температур тривалішого процесу;

б) конфігурація і розмір вікон лазерного наконечника визначають об'єми тканин, що нагріваються, і їх температуру при інших рівних умовах. Порівняння наконечників з випромінюючим пружом з тими, що мають бокове циліндричне вікно (пояс), свідчить про можливість нагрівання приблизно однакових об'ємів тканин, але більша рівномірність нагівання може бути досягнута при наявності латеральних вікон для випромінювання;

в) профілі температур можуть досягати стійких значень приблизно протягом 1000 с, якщо припустити сталі значення кровонаповнення тканин, що нагріваються. Кровотік, скорочуючись у часі, сприяє прогріванню більших об'ємів тканини і створенню в ній при незмінній потужності лазерного випромінювання вищих температур. Тому при необхідності збереження сусідніх

з пухлиною здорових тканин важливе значення має фракціонування випромінювання за дозою і часом, залежно від зміни кровотоку;

г) тепло і температури, вищі за температуру артеріальної крові, поширюються на ділянки тканин, об'єм яких приблизно вдвічі перевищує об'єми тих, що поглинають лазерне випромінювання. Сумарні об'єми тканин з підвищеною температурою можуть збільшуватися протягом приблизно двох хвилин після вимкнення лазера за рахунок ділянок, які знаходяться поза тканинами, що поглинають лазерне випромінювання. Такі ефекти тим сильніші, чим більша потужність лазера;

д) якщо внутрішня поверхня наконечника охолоджується водою при температурі 15—20 °С, то вихідна інтенсивність випромінювання, що проникає у тканину, може зменшуватися до 60%.

Наведені тут деякі дані можуть бути враховані при орієнтовному виборі вихідних умов проведення локальних гіпертермії і термотерапії. Це вперше підкреслюється важливість оцінки теплових процесів у ділянці тканин мозку, сусідніх з тією, в якій поглинається лазерне випромінювання. Суттєво, що в ділянці тканин, які поглинають випромінювання, також розвиваються теплофізичні процеси, характер яких цілком визначається енергетичним режимом роботи конкретного лазера і біомеханічними властивостями тканин.

Сьогодні якісні, а тим більше кількісні результати, які можуть бути отримані за допомогою математичних моделей для поширення температур при будь-якій модифікації методів локальної гіпертермії і термотерапії, на жаль, рідко можуть бути використані хоча б для практичних рекомендацій у клініці. Насамперед це є наслідком відсутності відомостей про значення перфузії тканин, що локально нагріваються, в режимах реального часу. Кровонаповнення є одним із найголовніших факторів, який забезпечує теплоперенесення в біоструктурах.

Розробка нових методів і пристроїв для попереднього і інтраопераційного вибору та контролю режимів проведення інтерстиціальної термотерапії і гіпертермії. Аналіз літератури з гіпертермічних і термотерапевтичних методів лікування пухлин виявляє, що світова практика не має обґрунтованих рекомендацій для режимів проведення таких методів. Дійсно, практично всі опубліковані рекомендації щодо їх клінічного застосування виходять з первинної інформації про анатомічне розташування пухлини або про її розміри. В нейроонкології до цього часу для отримання такої інформації переважно використовують магнітно-резонансну

томографію. Поширені гістологічне і томографічне дослідження тканин після термотерапевтичної дії на них. Проте внаслідок того, що отримання розподілу температур у зоні нагрівання під час конкретного сеансу такої дії в умовах клініки все ще є проблемою, в тому числі технічною, режим процесу в переважній більшості публікацій характеризується здебільшого тільки вихідною початковою інтенсивністю, або потужністю, фізичного джерела тепла (при використанні лазерів — інтенсивністю лазерного випромінювання). По суті, одні й ті ж відомості формально переходять із однієї роботи в інші, і тому інформація оновлюється рідко більше ніж на 10—20%. Особливо це стосується даних про термотерапію тканин мозку. Зрозуміло, що при такій ситуації важко обговорювати корисність, сфери конкретного застосування і перспективність різноманітних модифікацій термотерапевтичних методів, як-то: використання імпульсних лазерів із різною частотою і шпаруватістю, фракційне подання випромінювання, поєднання великих і малих його доз, що обумовлюють нагрівання, і т.ін. Саме про це свідчить велика кількість публікацій, що висвітлюють і клінічні результати таких технологій термотерапії, зокрема тканин мозку. Це ускладнює виявлення таких оптимальних умов, що мають прогнозовану ефективність термотерапевтичних методів лікування.

До цих пір не розроблено також критеріїв оцінки змін та ступеня руйнування тканин при тих чи інших термотерапевтичних режимах. Асортимент техніки для малоінвазивної інтерстиціальної термотерапії все ще недостатній. Наслідком ситуації, яка склалася, є майже повне розчарування нейроонкологів у результатах такого лікування, що знаходить вже відображення в літературі.

Істотною причиною незадовільних клінічних результатів є те, що існуючі термотерапевтичні технології не враховують відомостей про фізіологічні властивості конкретних пухлинних тканин, які, звичайно, нетотожні одна одній. І це при тому, що одна з таких фізіологічних властивостей, а саме кровонаповнення, як вказувалося раніше, відіграє організуючу роль у розподілі температури тканини при її нагріванні.

Більше того. Можна припустити, що однією із важливих характеристик тканини, які обумовлюють її руйнування, є зниження кровонаповнення, впритул до його повного зникнення [27,32]. Припинення кровотоку в пухлині обумовлює подальше її саморуйнування [16,31]. Саме

такий підхід сьогодні інтенсивно розвивається як напрямок у хіміотерапії онкологічних захворювань, який зводиться до розробки препаратів, що інгібують ангиогенез пухлини [17,19,34]. Фізіологічне обґрунтування руйнування тканин при розвитку такого процесу цілком зрозуміле.

Суттєво, що припинення кровотоку як інтенсифікація саморуйнування пухлини може бути забезпечене при спрямуванні на таку мету процесів локальної гіпертермії чи термотерапії. Це, напевно, безпечніше й ефективніше, ніж використання лікарських препаратів. Важливо, що теплові лікувальні режими можна вибирати такі, які зберігають сусідні з пухлиною тканини, це особливо велике значення має в нейроонкології. Тобто при певних режимах термотерапії її можна організувати так, щоб лікувальний ефект будувався на інгібуванні кровотоку в пухлині конкретними локальними температурами відповідно до її фізіологічних властивостей.

Такий вперше запропонований нами механізм дії теплових полів на аномальні тканини дозволяє конкретизувати оптимальні температури, значення яких можуть бути невеликі порівняно з температурою артеріальної крові, але достатні для досягнення терапевтичного ефекту, бо зонайперше вони сприяють припиненню кровотоку в пухлині. В літературі висвітлюються різні “необхідні”, як стверджують автори численних публікацій, температури, терапевтичний ефект яких зовсім не обґрунтовується. Розбіжність поглядів на значення таких температур у лікуванні пухлин різних дослідників сягає 80—100°C.

Оцінка руйнування пухлинної тканини з урахуванням показника її перфузії дозволяє запропонувати відповідні критерії результативності застосування технологій локальних гіпертермії і термотерапії залежно від часу нагрівання тканин. Такі критерії базуються на ефектах і механізмах, що супроводжують інтерстиціальну лазерну термотерапію пухлин мозку (див.схему). Це справді так, бо вимірюване значення перфузії тканини є непрямою характеристикою її життєздатності чи руйнівних процесів, що в ній відбулися. Така характеристика є відображенням цілої сукупності факторів, які мають місце при процесах термотерапії, в тому числі інтенсивності лазерного випромінювання, його тривалості, початкового кровонаповнення пухлини тощо. Для вимірювання кровотоку (перфузії) тканин *in vivo* доцільно застосувати методи термодилуції [21,33].

Важливо, що як індикатор використовується

тепло, джерелом якого є таке ж фізичне поле, як і те, що використовується для термотерапевтичної дії на тканину. На жаль, величина кровотоку, що визначається такими методами, дуже залежить від зовнішніх умов проведення оцінок, а самі методи недостатньо розроблені.

Для вибору умов застосування термотерапевтичних технологій, проведення оцінок їх результативності можна скористатися непрямим вимірюванням перфузії тканини [10], як це запропоновано нами в Патенті України [11]. Розроблений підхід цінний і тим, що певною мірою вирішує проблему початкового і в часі непрямого вимірювання кровонаповнення тканини, характер зміни якого під дією підвищених тем-

ператур є не монотонним, а значно складнішим — екстремальним. Розв'язок такого завдання може бути отриманий таким чином. Вибирають певну еталонну сумарну енергетичну дозу лазерного випромінювання, яку використовують на початковому етапі операції, вимірюють температуру нагрітої тканини і час t_1 її охолодження до температури артеріальної крові. Під час операції неодноразово вимикають джерело випромінювання, знову охолоджують тканину до температури крові, діють на пухлину вибраною еталонною енергетичною дозою, кожного разу вимірюючи час охолодження t_m ($m \geq 1$), до температури крові. Оптиміальний режим гіпертермії і термотерапії при проведених вимірюваннях

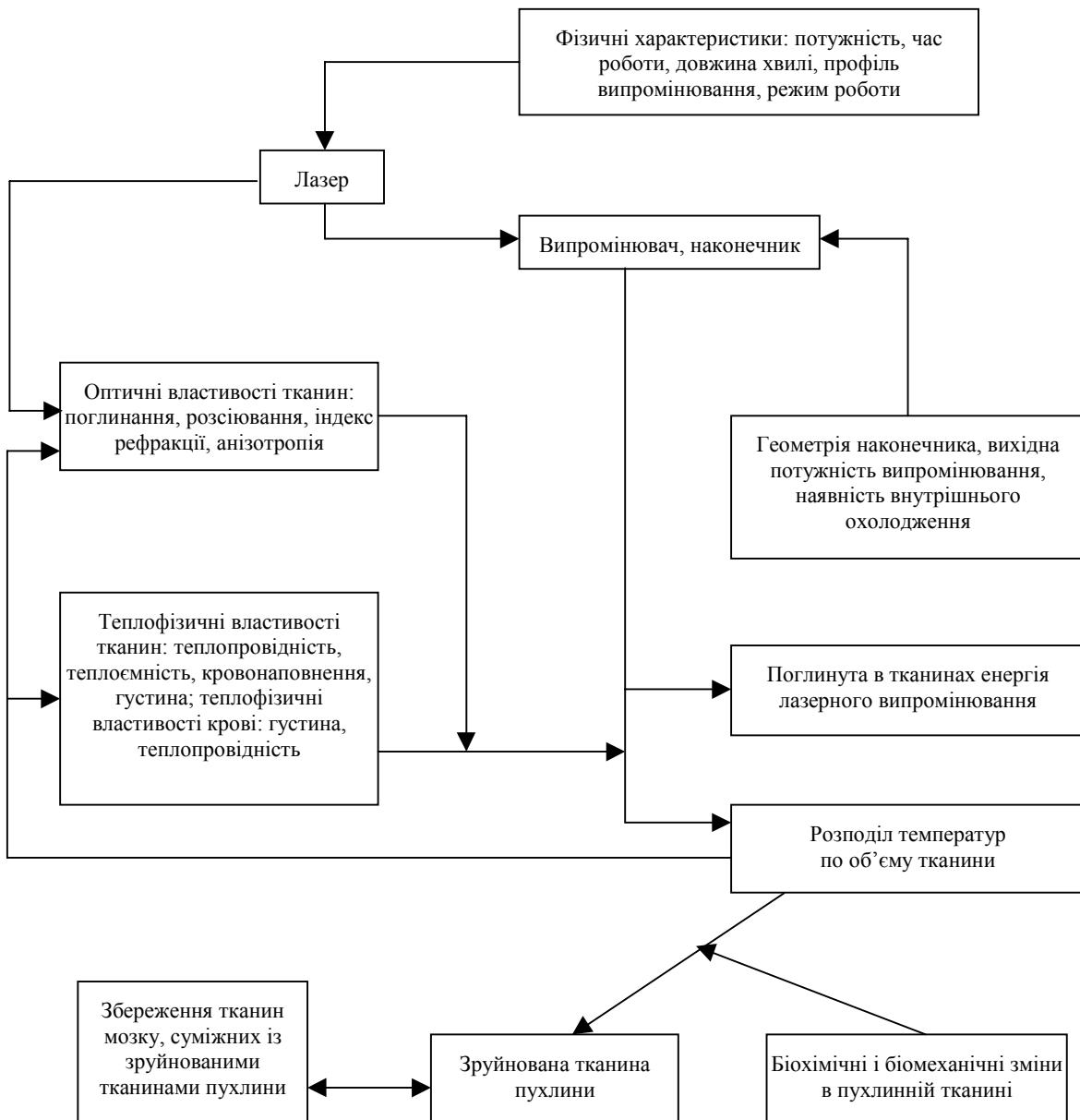


Схема. Ефекти і механізми, що супроводжують інтерстиціальну лазерну термотерапію пухлин мозку.

вибирають такий, щоб значення $\Delta_m = t_{m+1} - t_m$, ($m = 1$) були якомога більші. Якщо в такому режимі послідовні значення Δ_m , $m = 1$, зменшуються і стають близькими до нуля, то ступінь руйнування аномальної тканини $\Delta_1/\Delta_m = 5-10$ ($m = 1$), може бути визначений як гранично досягнутий за даних режимів лазерного випромінювання. У випадку, якщо відмінності між послідовними значеннями $\Delta_1, \Delta_2 \dots$ незначні, вибраний режим є недостатнім для руйнування пухлини.

Запропонований спосіб вибору оптимального режиму проведення локальної гіпертермії чи термотерапії і визначення при цьому ступеня деструкції тканини дозволяє контролювати інтерстиціальний процес на будь-якому етапі його проведення. Зафіксований час релаксації температури тканини, що досягається при нагріванні, до температури крові відбиває залежність t_m від теплопровідності тканини і такого, ще значнішого, фактора, як конвекція, що обумовлена системою мікроциркуляції крові (перфузією). В свою чергу, кровонаповнення пухлини характеризує її життєздатність, а зменшення кровотоку в тканині під дією підвищених температур непрямим чином свідчить про процес її руйнування.

Оцінку часу релаксації t_m було проведено в рамках оригінальної теплофізичної моделі тканини, в одному шарі якої відбувається тільки дифузійне перенесення тепла, а в іншому — ще додатково і кровотоком. Межа між обома такими шарами зміщується у часі. Виявилося, що в ряді ситуацій t_m може досягати значення декількох десятків-сотень секунд і тому піддається контролю в процесі операції [14].

Таким чином, технічне завдання полягає у створенні датчиків температури, які конструкційно можуть бути розміщені біля зовнішньої поверхні лазерного наконечника або окремо від нього. Відомості про температуру можуть надходити до комп'ютера і оброблятися за нескладною програмою, алгоритм якої вже вироблено [11].

З цією метою виготовлено мініатюрний високочутливий малоінерційний прилад для локальних вимірювань температури за допомогою датчика на основі чистого германію, особливістю якого є висока теплопровідність і відносно низька теплоємність [12]. Висока температурна чутливість його визначається залежністю опору чистого германію від температури. Експоненціальний характер цієї залежності обумовлює стабільність характеристик термодатчика і можливість автоматизації процесу вимірювань. Параметри приладу свідчать про можливість локального вимі-

рювання температур: розмір датчика — $0,2 \times 0,2 \times 0,5$ мм³, точність вимірювань $\pm 0,1^\circ\text{C}$, діапазон температур, що можуть бути виміряні, $20-100^\circ\text{C}$, час релаксації вимірювань — $0,2$ с.

Інтерстиціальна термотерапія як ад'ювант при фотодинамічних методах лікування пухлин мозку. Фотодинамічна терапія (ФДТ) як метод руйнування пухлинної тканини вважається однією з найбільш перспективних у клінічній онкології [4]. Більшість дослідників сходяться в тому, що головні фізичні механізми ФДТ визначаються взаємодією лазерного випромінювання з фотосенсибілізаторами, що накопичуються в пухлині. В результаті такої фізико-хімічної взаємодії як продукти реакції з'являються активні форми кисню і вільні радикали, що діють руйнівню на клітини пухлинної тканини. Імовірно, що ці специфічні механізми є основними, хоча реалізуються і інші, що сприяють ефектам терапевтичної дії ФДТ. Їх підсилення може бути пов'язане із організацією додатково при відповідних лазерних режимах таких процесів взаємодії випромінювання із тканиною, що сприяють створенню локально гіпертермічних або термотерапевтичних температур [18,30]. Це повинно привести до збільшення об'єму руйнування пухлини порівняно з тим, що досягається тільки в рамках дії механізмів ФДТ [24].

Таким чином, постає завдання з'ясування і регулювання таких оптимальних режимів лазерного випромінювання, при яких можуть утворюватися конкретні температурні розподіли в пухлині із урахуванням збереження сусідньої здорової мозкової тканини.

Найбільш адекватно таке завдання може бути розв'язане в межах, принаймні, двошарової моделі [6]. Це пояснюється тим, що саме така найпростіша модель дозволяє врахувати різні оптичні і перфузійні властивості в зонах (шарах) тканин: у вузькій, поверхнево зруйнованій ("кров'яна каша") завдяки процесу ФДТ, яка фактично складається з деформованих клітин і колишньої системи кровотоку, і тій, що підлягає руйнуванню, але залишається незмінною. Важливо, що оптичні властивості зони, зруйнованої завдяки ефектам ФДТ пухлинної тканини, вельми відрізняються від таких властивостей нормальної, сусідньої з нею. З цього випливає, що додатково організоване лазерне тепло іноді може ефективно енергетично взаємодіяти тільки з тканиною, оптичні властивості якої близькі до тих, що має кров, і де зосереджені в основному фотосенсибілізатори. Саме такою стає пухлинна тканина, частина якої попе-

редньо зруйнована завдяки ФДТ. Таким чином, для нейроонкології, де збереження сусідніх з пухлиною тканин є дуже важливим, використання локальної інтерстиціальної гіпертермії і термотерапії як ад'юванта ФДТ, що дозволяє досягти руйнування більших об'ємів пухлин, виглядає особливо привабливим.

Запропонована двошарова модель руйнування тканин мозку, використання класичного біотеплового рівняння і закону Бутера-Ламберта-Бера, дозволяє передбачити профіль температур у пухлині, що виникає під дією лазерного випромінювання із заданою інтенсивністю, при відомих перфузійних і оптичних властивостях цієї тканини.

Для практичного застосування корисні не тільки такі профілі, але й оцінки глибин δ , на яких вони можуть бути реалізовані. Визначимо δ так, що приріст температур $\Delta T(\delta) = \Delta T_{\max}/e$, причому δ відраховується від зовнішньої поверхні пухлини. Залежність δ від кровотоку демонструє, що глибина прогрівання тканини визначається, при рівності інших величин, кровотоком (перфузією): чим він менший, тим вона суттєвіша. Для тканин мозку при значеннях перфузії $w_b = 0,5$ мл/(гхв), бутерівських коефіцієнтах поглинання випромінювання в крові і тканині відповідно $0,62$ мм⁻¹ і $1,2$ мм⁻¹ і вихідній інтенсивності випромінювання 500 мВт/см² підвищення температури може скласти $7-9^\circ\text{C}$, а глибина проникнення її в незруйновану ФДТ тканину ≈ 4 мм [1]. Якщо пухлинні тканини мозку порівняно слабоперфузійні і $w_b = 0,05$ мл/(гхв) [2], при інших рівних умовах проведення термотерапії можна досягти температури $\approx 55^\circ\text{C}$, а глибини проникнення ≈ 1 см (рис.2).

Такі результати визначають принципово нові підходи до локального руйнування пухлин [5], зокрема мозку, коли потрібна особливо щадна технологія і такий вибір її режимів проведення, який би забезпечував збереження навколишніх нормальних тканин. Вони полягають в основному: по-перше, в організації такого проведення ФДТ, при якому досягаються температурні режими, близькі до гіпертермічних, у злоякісній пухлині; по-друге, в створенні умов, що знижують перфузійні характеристики пухлин і сприяють збільшенню об'ємів їх руйнування при збереженні сусідніх тканин; по-третє, в можливості при проведенні ФДТ забезпечити в пухлинах локальні термотерапевтичні температури. Реалізація таких підходів може бути досягнута при адекватній оцінці їх передумов, що впливає із запропонованої моделі. При цьому додатково уточнюються меха-

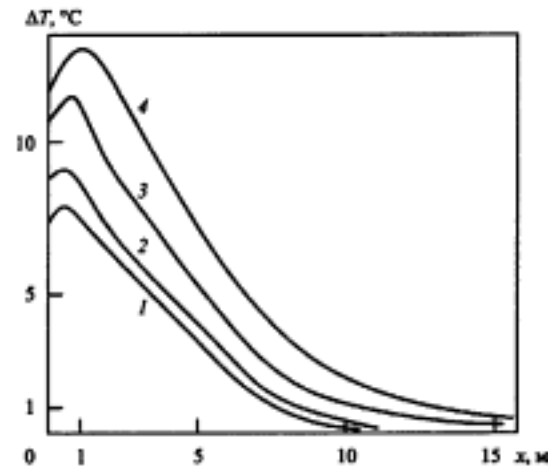


Рис.2. Приріст температури в двошаровій моделі руйнування тканин мозку в результаті фотодинамічної терапії при інтенсивності випромінювання $I_0=500$ мВт/см², $w_b=0,5$ мл/(гхв), коефіцієнтах поглинання випромінювання в крові і тканині відповідно $0,62$ мм⁻¹ і $1,2$ мм⁻¹. Криві 1—4 показують значення товщини шару (мм) в тканині, зруйнованій при ФДТ: відповідно 0 (одношарова перфузійна модель), 1, 3, 5.

нізми та розширюються можливості самої ФДТ пухлин мозку, визначаються умови її проведення в кожному конкретному випадку.

Короткі висновки. 1. Розроблено рекомендації і обґрунтовано режими проведення локальних гіпертермії і термотерапії пухлин мозку при інтерстиціальній подачі тепла.

2. Запропоновано спосіб інтраопераційного вибору оптимального режиму проведення термотерапії пухлин мозку і визначення ступеня руйнування пухлинних тканин. Розроблено технічні моделі для реалізації такого способу.

3. Побудовано математичні моделі температурних режимів, що дозволяють визначити умови для реалізації локальних гіпертермії і термотерапії — ад'ювантних методів лікування при фотодинамічній терапії пухлин мозку. Запропоновані умови проведення такої терапії дозволяють досягти більшого об'єму руйнування пухлин, ніж при використанні тільки ФДТ.

Список літератури

1. Бидненко В.Н., Сігал В.Л., Розуменко В.Д. Эффекты локальной гипертермии при фотодинамической терапии опухолей мозга / / Доповіді НАН України.—1999.— № 10.— С. 181—185.
2. Зозуля Ю.А. Мозговое кровообращение при опухолях полушарий головного мозга.— Киев: Здоров'я, 1972.— 207с.
3. Зозуля Ю.А., Ромоданов С.А., Розуменко В.Д.

- Лазерная нейрохирургия.— Киев: Здоров'я, 1992.— 192с.
4. Мельник И.С., Богачков Н.И., Розуменко В.Д. Техника и методология фотодинамической терапии: В 2 т.— Киев, 1995. — Т.1. — 186 с.; Т.2. — 327с. Депонировано в ГНТБ Украины, № 1971 Ук 95; № 1972 Ук 95.
 5. Розуменко В.Д., Сигал В.Л., Бідненко В.М. Спосіб фотодинамічної терапії глибокорозташованих тканин. Патент України № 99021101 від 25.02.1999.
 6. Розуменко В.Д., Сигал В.Л., Бідненко В.Д. Терапевтические эффекты при фотодинамической терапии опухолей мозга. — В сб.: Применение лазеров в медицине и биологии.—Алупка, 1999.— С.103.
 7. Розуменко В.Д., Сигал В.Л., Бідненко В.Н. Температурный режим лазерного нагрева опухолей головного мозга при интерстициальной термотерапии.—В сб.: Применение лазеров в медицине и биологии.— Харьков, 1998.—С.135.
 8. Русанов К.В., Серегин В.Е., Тюрина Е.Г., Акимов А.Б. Термодозиметрия при лазерной интерстициальной термотерапии глубокорасположенных новообразований // Фотобиол. та фотомед.— 1998.— № 1.— С. 114—118.
 9. Сигал В.Л., Андрусич А.А. Может ли биомеханика помочь преодолеть кризис в локальной гипертермии? // Рос. журн. биомеханики.—1999.— Т.1, № 2.— С.110—111.
 10. Сигал В.Л., Андрусич А.А. Непрямые тепловые измерения кровотока тканей для новейших медицинских технологий // Рос. журн. биомеханики.— 1999.— Т.1, № 2.— С.20—21.
 11. Сигал В.Л., Розуменко В.Д., Бідненко В.М. Спосіб інтраопераційного вибору оптимального режиму проведення локальної гіпертермії і термотерапії та визначення ступеня деструкції пухлинних тканин. Патент України № 99021102 від 25.02.1999.
 12. Сусь Б.Б., Розуменко В.Д., Сигал В.Л. Мініатюрний вимірювач температури при інтерстиціальній лазерній термотерапії пухлин головного мозку.—В сб.: Применение лазеров в медицине и биологии.— Харьков, 1999.— С.128.
 13. Ткаченко Г.И., Акимов А.Б., Юдина О.Г., Афанасьева Н.И., Серегин В.Е., Русанов К.В., Тюрина Е.Г. Способ интраоперационного определения размеров очага термического поражения опухолевых тканей. Патент Украины 22609А от 17.03.1998 г.
 14. Andrusich A., Rozumenko V., Sigal V. Thermal measurements for monitoring effect of local interstitial thermotherapy // 2nd Black Sea Neurosurgical congress: abstract book.— Thessaloniki, Greece, 1999.— P.45.
 15. Beacco C., Mordon S., Brunetaud S.M. Development and experimental in vivo evaluation of mathematical modelling of coagulation by laser: SPIE. 1992.—V. 1646.— P.139.
 16. Kenekamp J. Angiogenesis, neovascular proliferation and vascular pathophysiology as targets for cancer therapy // Br. J. Radiol.—1993.—V. 66, N1.—P.181—186.
 17. Fedman H.J., Molls M. et al. Blood flow and steady state temperatures in deep seated tumors and normal tissues // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.—1992.—V. 23, N 5.— P.1003—1008.
 18. Henderson B.W., Waldow S.M., Potter W.P., Kougherty T.J. Interaction of photodynamic therapy and hyperthermia: tumor response and cell survival studies after treatment of mice in vivo // Cancer Research.—1985.— V. 45.—P.6071 —6077.
 19. Kim K.J., Li B, Winer J. et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo // Nature.—1993.—V. 367.—P.576.
 20. Koivukangas J., Louhislammi Y., Alakuijala J. Ultrasound-controlled neuronavigator-guided brain surgery // J. Neurosurg.— 1993.—V. 79, N 1.—P.36—42.
 21. Kress R., Roemer R. A comparative analysis of thermal blood perfusion measurement techniques: Trans. ASME // J. Biomechanical Eng.— 1987.—V. 109, N 1.—P.218—225.
 22. Krishnamurthy S., Powers St.K. Lasers in Neurosurgery // Laser Surg. Med.—1994.— V. 15, N1.—P.126—167.
 23. Lombard G.F., Luparello V., Peretta P. Statistical comparison of surgical results with or without laser in neurosurgery // Neurochirurgie.— 1992.—V. 38, N 4.—P.226—228.
 24. 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, N2.—P.173—178.
 25. Menovsky Th., Beek J.F., Phoa S.S., Brouwer P.A., Klein M.G., Verlaan C.W., van Gemert M.J.C. Ultrasonography in acute interstitial laser irradiation of the pig brain; preliminary results // J. Image Guided Surg.—1995.—V. 1, N2.—P.231—41.
 26. 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, N4.—P.568—572.
 27. Reinhold H.S., Endrich B. Tumor microcirculation as a target for hyperthermia // Int. J. Hypertherm.—1986.—V. 2, N 1.— P.111—137.
 28. Roggan A., Muller G.. Kosimetry 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.
29. Rozumenko V.K., Sigal V.L., Shnaider S.L. Interstitial laser hyperthermia: treatment deep-seated cerebral gliomas // 11th European congress of neurosurgery.— Abstract Book.—Copenhagen, Denmark, 1999.—P.186.
30. Svaasand L.K. Physics of laser-induced hyperthermia// optical-thermal response of laser-irradiative tissue / eds Welch A.J., van Gemert M.J.C.—Plenum Press.—N.Y., 1995.— P.765—787.
31. Tumor blood supply and metabolic microenvironment / Eds. Vaupel P., Jain R.K.— Stuttgart, 1991.—P.280.
32. Waterman F.M., Tupchong L., Nerlinger R.E., Matthews J. Blood flow in human tumors during local hyperthermia // Int. J. Radiat. Oncology Biol. Phys.—1991.—V. 20, N 8.— P.1255—1262.
33. Wei K., Sadel G., Jones St.C. optimal design of a thermistor probe for surface measurement of cerebral blood flow.—1990.— V. 37, N12.— P.1159—1191.
34. Weindner N., Folkman J., Pozza F. et al. Tumor angiogenesis — a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma // J. Natl. Cancer Inst.—1992.—V. 84, N6.—P.1875—1887.

Пути повышения эффективности лазерной интерстициальной термотерапии опухолей мозга: новые разработки и их реализация

Розуменко В.Д., Сігал В.Л., Хоменко А.В.

Критически проанализировано современное состояние термотерапевтических лазерных технологий, используемых для лечения злокачественных опухолей мозга. Разработаны рекомендации по повышению эффективности лазерной терапии и обоснованы режимы ее проведения при локализованной интерстициальной подаче тепла. Предложен способ интраоперационного выбора оптимального проведения термотерапии опухолей мозга и определения степени разрушения опухолевых тканей. Построены математические модели температурных режимов, которые содействуют реализации процессов локальных гипертермии и термотерапии — адьювантных методов для фотодинамического лечения опухолей мозга. Определены условия проведения такой объединенной терапии, которая позволяет достичь разрушения больших объемов опухолевой ткани.

Lines of increase the effectiveness for laser-induced interstitial thermotherapy of brain tumours: new developments and its realization

Rozumenko V.K., Sigal V.L., Khomenko O.V.

It has been suggested that original common methods may be used for establishing of regimes and estimation of brain tumour destruction during a local laser interstitial hyperthermia or thermotherapy. It will enable to monitor treatment effect and to optimize thermotherapeutic procedure. Estimations of tissue destruction are based on temperature measurements in tissue being treated. A mathematical thermophysical model for temperature regimes on the photodynamic therapy of brain tumours is proposed also. The goal of this study is to define common conditions and regimes for increasing of destruction's area of brain tumours under combination using processes: the local hyperthermia or thermotherapy and the photodynamic therapy.

Коментар

до статті Розуменко В.Д., Сігала В.Л., Хоменко О.В. "Шляхи підвищення ефективності лазерної інтерстициальної терапії пухлин мозку: нові розробки та їх реалізація"

У роботі проведено аналіз сучасного стану термотерапевтичних лазерних технологій, які сьогодні мають всі підстави, щоб використовуватися для лікування пухлин мозку. Розроблені та обґрунтовані режими проведення таких операцій з використанням сучасної лазерної техніки.

Враховуючи складність проведення експериментальних робіт по вивченню оптимальної дози опромінення та параметри при яких енергія надходить до тканини, проведення теоретичного аналізу вважаю актуальним. Технології локальної гіпертермії чи термотерапії пухлин мозку, обґрунтування кожного разу умов її проведення повинні будуватися на реалізації більш-менш з'ясованих механізмів руйнування клітин пухлини та в цілому її самої. Визначення температури може бути пов'язане з дією конкретного фізичного поля, що формує нагрівання. Обґрунтований підхід, викладений у роботі, надасть можливість ретельно підготувати та зробити наступний крок, реалізувати, а саме експериментально перевірити режими термотерапії, діапазони енергетичного навантаження.

Канд. техн.наук Віктор Таранов,
Провідний науковий співробітник
КБ лазерної техніки Міністерства машинобудування
військово-промислового комплексу і конверсії України