



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 214 293** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 N 5/067**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2001120426/14, 20.07.2001

(24) Дата начала действия патента: 20.07.2001

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2003

(46) Дата публикации: 20.10.2003

(56) Ссылки: СТУПАК В.В. и др. Фотодинамическая лазерная терапия в лечении опухолей головного мозга. Новые направления в клинической медицине. Всероссийская конференция 15-16 июня 2000 г. Материалы. Ленинск-Кузнецкий, с. 241-242. RU 2147847 C1, 27.04.2000. СТУПАК В.В. и др. Первый опыт фотодинамическая лазерная терапия в лечении опухолей головного мозга. - Лазерная медицина. 1999, №3 (3-4), с. 77-78. ШЕНТАЛЬ В.В. и др. Разработка метода фотодинамической терапии и диагностики опухолей головы и шеи с использованием фотосенса. Новое в онкологии. Сборник научных трудов. Вып.1, Воронеж, 1995, с. 65-66. MULLER P.J., WILSON B.C. Photodynamic therapy for recurrent supratentorial gliomas. Semin Surg Oncol 1995 Sep-Oct; 11(5):346-54.

(98) Адрес для переписки:
630091, г.Новосибирск-91, ул. Фрунзе, 17,
НИИТО

(71) Заявитель:
Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии

(72) Изобретатель: Огиренко А.П.,
Никонов С.Д., Ступак В.В., Денисов
А.Н., Пендюрин И.В.

(73) Патентообладатель:
Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ

(57) Изобретение относится к медицине и может быть использовано для улучшения клинических результатов лечения больных со злокачественными опухолями головного мозга различной локализации. Спустя 10-12 суток с момента проведения операции (удаление опухоли) проводят принудительную локорегиональную доставку фотосенсибилизатора (ФС) в ликворные пространства головного мозга дважды через 24 ч. Через 2 ч после второго введения ФС осуществляют 2 последовательных сеанса чрескожной транскраниальной фотодинамической лазерной терапии (ФДТ) ложа удаленной опухоли посредством

сканирующего облучения расфокусированным лучом лазера с длиной волны 675 нм и мощностью 0,15-0,20 Вт в течение 20 мин. При этом перед проведением ФДТ эвакуируют 15-20 мл ликвора (из которых 2-4 мл удаленного ликвора исследуют спектроскопически и хроматографически для регистрации ФС в ликворе и определения его концентрации) для предупреждения внутричерепной гипертензии. Сеансы чрескожной транскраниальной ФДТ проводят с интервалом в 24 ч. Предлагаемый способ позволяет улучшить результаты лечения посредством предотвращения процедуры в зоне удаленной опухоли. 2 з.п.ф-лы, 3 ил.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 214 293** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 N 5/067**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2001120426/14, 20.07.2001
(24) Effective date for property rights: 20.07.2001
(43) Application published: 20.04.2003
(46) Date of publication: 20.10.2003
(98) Mail address:
630091, g.Novosibirsk-91, ul. Frunze, 17, NIITO

(71) Applicant:
Novosibirskij nauchno-issledovatel'skij
institut travmatologii i ortopedii
(72) Inventor: Ogirenko A.P.,
Nikonov S.D., Stupak V.V., Denisov
A.N., Pendjurin I.V.
(73) Proprietor:
Novosibirskij nauchno-issledovatel'skij
institut travmatologii i ortopedii

(54) **METHOD FOR TREATING MALIGNANT CEREBRAL TUMORS BY APPLYING PHOTODYNAMIC LASER THERAPY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: the present innovation deals with improving clinical results of therapy in patients with malignant cerebral tumors of different localization. One should carry out obligatory locoregional supply of photosensitizer (PS) into liquor cerebral spaces twice in 24 h 10- 12 d after the onset of operation (tumor removal). In 2 h after the second PS introduction one should perform two successive seances of percutaneous transcranial photodynamic laser therapy (PDT) of removed tumor bottom due to scanning irradiation with defocused laser

beam at 675 nm wave length and 0.15-0.20 W power for 20 min. Moreover, before carrying out PDT one should evacuate about 15-20 ml liquor (from which 2-4 ml of removed liquor is tested spectroscopically and chromatographically to register PS in liquor and detect its concentration) to prevent intracranial hypertension. Seances of percutaneous PDT are conducted at 24-h-long interval. The suggested method enables to improve therapeutic results due to preventing relapses in area of removed tumor. EFFECT: higher efficiency. 2 cl, 3 dwg, 1 ex

RU 2 2 1 4 2 9 3 C 2

RU 2 2 1 4 2 9 3 C 2

Изобретение относится к медицине, а именно к нейрохирургии, и может быть использовано для улучшения клинических результатов лечения больных со злокачественными внутримозговыми опухолями головного мозга различной локализации.

Известен способ лечения внутримозговой злокачественной опухоли головного мозга и предотвращения повторного ее роста (процедива), заключающийся в том, что осуществляют костно-пластическую трепанацию черепа над опухолью и производят в пределах видимых границ с мозгом тотальное ее удаление (А.Г. Земская, Б.И. Лещинский. Опухоли головного мозга астроцитарного ряда. - Ленинград: Медицина, 1985, 215 с. Существенным недостатком данного способа является его низкая эффективность. Средняя продолжительность жизни больных, оперированных данным способом, не превышает семи месяцев. Это связано в первую очередь, с отсутствием четких границ между удаляемой опухолью и головным мозгом. Поэтому радикализм оперативного удаления злокачественных опухолей головного мозга в значительной степени ограничен сложным топографо-анатомическими взаимоотношениями опухоли с жизненно важными анатомическими структурами мозга. В силу указанных обстоятельств значительное число операций оказываются нерадикальными. У всех больных, погибших в отдаленные сроки после операции, зарегистрирован процедурив опухоли и ее прогрессивный рост.

Известен способ лечения внутримозговой злокачественной опухоли и предотвращения ее продолженного роста, предусматривающий оперативное вмешательство по возможности с тотальным удалением опухоли и с послеоперационной лучевой терапией ложа удаленной опухоли в дозе 50-65 Грей (С.В. Марченко //Автореферат канд. дис. / Комплексное лечение злокачественных глиом полушарий большого мозга. - С.-П., 1977, 24 С.). Средняя продолжительность жизни больных при данном способе лечения составляет, по данным авторов, 12 месяцев и только 3,5% больных живут более 5 лет. Данные статистики подтверждают, что представленный способ лечения не обеспечивает гарантированного удаления всей опухоли во время операции и существенного увеличения продолжительности жизни.

Известен способ лечения внутримозговой злокачественной опухоли и предотвращения ее продолженного роста, заключающийся в комплексном методе, состоящем из оперативного вмешательства с тотальным удалением опухоли, с последующей послеоперационной лучевой, химиотерапией нидраном и иммунотерапией (Zoltan L. e.a.. Chemotherapy of malignant glioma. - 4 Intern. Congr. Neurosurg. New York, Exp. Med., 1970, N 193, P.87). Недостаток данного комбинированного способа заключается в его низкой эффективности и характеризуется малой продолжительностью жизни больных, которая составляет в среднем 15,9 месяцев. Кроме того, применение такого способа лечения является очень дорогостоящим в силу высокой стоимости химио- и

иммунопрепаратов, что не всегда позволяет провести их в полном объеме.

Известен также способ предотвращения процедурива злокачественной внутримозговой опухоли способ, описанный Muller P.J., Wilson B.C. (Photodynamic therapy // from "Neuro-Oncology The Essentials" Edited by Mark Bernstein, Mitchel S. Berger / Thieme Medical Publishers, inc., New York, 2000, P. 249-256). Авторы применяли фотодинамическую терапию в лечении злокачественных внутримозговых опухолей головного мозга (глиомах), основанную на внутривенном введении фотофрина в дозе 2 мг/кг. Облучение ложа удаленной опухоли проводили интраоперационно однократно спустя 18-36 часов с момента введения фотосенсибилизатора.

Недостатком данного метода является проведение фотодинамической терапии только с использованием внутривенного введения фотофрина, которое может вызвать на свету значительные фотохимические реакции со стороны кожных покровов и сетчатки глаза, выражающееся в возникновении ожогов. Кроме этого, проведение фотодинамической терапии осуществляется после проведения операции - интраоперационно и только однократно. Облучается полость мозга (ложе опухоли), оставшаяся после удаления опухоли. Облучение, таким образом, не дает выраженного терапевтического эффекта, так как сгустки крови на стенках полости активно поглощают лазерный свет, интенсивность которого значительно падает, и он не доходит до опухолевой ткани в нужной дозировке и не оказывает должного эффекта. Об этом свидетельствуют и результаты лечения: средняя продолжительность жизни после интраоперационной фотодинамической терапии составила по данным авторов 44 недели (менее года).

Наиболее близким к заявляемому является способ, описанный В.В. Ступаком с соавт. (Фотодинамическая лазерная терапия в лечении опухолей головного мозга. Новые направления в клинической медицине. Всероссийская конференция 15-16 июня 2000 г., Материалы. Ленинск-Кузнецкий, с. 241-242). Этот способ лечения злокачественных опухолей головного мозга заключается в локорегиональной доставке фотосенсибилизатора (ФС) в ликворные пространства головного мозга, затем осуществляют 2 последовательных сеанса чрескожной транскраниальной фотодинамической лазерной терапии (ФДЛТ) с помощью световода, подведенного к ложу удаленной опухоли посредством сканирующего облучения лучом лазера с длиной волны 630 нм и мощностью 0,15-0,20 Вт (150-200 мВт) в течение 20 минут, сеансы чрескожной транскраниальной ФДЛТ проводят с интервалом в 24 часа.

Недостатком данного способа является то, что авторы не указывают точные сроки проведения ФДЛТ с момента операции, направленной на удаление опухоли мозга. Кроме этого, известно, что проведение сеанса ФДЛТ приводит к нарушению микроциркуляции в оставшейся части опухоли и прилежащему мозгу, что непременно ведет к усилению отека и увеличению внутривнутричерепной гипертензии, которая может

привести к дислокации головного мозга. А это как следствие ведет к ухудшению состояния пациента и нарастанию очаговой неврологической симптоматики. Для проведения сеанса ФДЛТ и получения клинического эффекта необходимо знать, имеется ли в ликворе и в какой концентрации ФС, так как спинно-мозговая жидкость является своеобразным депо фотосенсибилизатора. При локорегиональном методе доставки ФС именно из ликвора проникает в ткань опухоли.

Задачей предлагаемого способа является улучшение результатов лечения посредством предотвращения процежива в зоне удаленной опухоли.

Решение поставленной задачи позволяет достичь положительный лечебный эффект, который заключается в увеличении средней продолжительности жизни и времени безрецидивного периода, значительно менее выраженную сенсибилизацию кожных покровов и сетчатки глаза к солнечному свету, улучшении в конечном счете результатов лечения больных. При использовании способа имеется положительный экономический эффект: сокращаются сроки комплексного лечения больных и пребывания их на нейрохирургических койках; социальный эффект - улучшение качества жизни пациентов.

Поставленная задача решается за счет того, что доставку ФС в ликворные пространства головного мозга начинают спустя 10-12 сут после проведения операции, ФС вводят в ликворные пространства дважды через 24 часа, при этом через 2 часа после второго введения ФС осуществляют сеансы ФДЛТ, которые проводятся расфокусированным лучам лазера с длиной волны 675 нм. Перед проведением фотодинамической лазерной терапии эвакуируют 15-20 мл ликвора для предупреждения внутричерепной гипертензии, 2-4 мл удаленного ликвора исследуют спектроскопически и хроматографически для регистрации фотосенсибилизатора в ликворе и определения его концентрации.

Способ осуществляется следующим образом.

1. На первом этапе определяются показания к фотодинамической лазерной терапии. К показаниям относится расположение удаляемой злокачественной опухоли в непосредственной близости от жизненно важных структур головного мозга, что делает проблематичным ее радикальное удаление в пределах видимых границ.

2. Через 10-12 суток после операции удаления опухоли мозга и ее гистологической верификации при условии заживления раны и санации ликвора больному выполняют процедуры локорегионального введения фотосенсибилизатора в ликворную систему. Для этого обеспечивают доставку 0,05% раствора фотосенса в объеме 3-4 мл посредством пункционного эндOLUMбального, вентрикулярного введения или путем введения в полость ликворной кисты в зоне удаленной опухоли. Доставку фотосенсибилизатора осуществляют двукратно с интервалом в 1 сутки. После каждого введения фотосенсибилизатора

проводится по 1 сеансу электрофореза в зоне опухоли.

3. Через 2 часа после второго раза введения фотосенса больного доставляют в операционную, где осуществляется процедура чрескожной транскраниальной фотодинамической лазерной терапии. Второй сеанс фотодинамической лазерной терапии проводят через сутки.

4. Сеанс фотодинамической лазерной терапии проводится после премедикации под местным обезболиванием. Чрескожная стереотаксическая пункция ликворосодержащих пространств в зоне опухоли (ликворная киста, боковые желудочки мозга) выполняется с учетом данных магнитнорезонансной томографии. Перед проведением сеанса фотодинамической лазерной терапии для предотвращения возможной ликворной гипертензии эвакуируется 15-20 мл ликвора. Часть ликвора (2-4 мл) подвергается спектроскопическому и хроматографическому исследованию для регистрации фотосенсибилизатора в ликворе и определения его концентрации. Через просвет пункционной иглы в ликворные пространства вводится один конец стерильного кварцевого световода диаметром 400 микрон. Расстояние от кончика световода до ложа удаленной опухоли должно составлять 3-4 см. Центральный конец кварцевого световода соединяют с оптической системой лазера, генерирующего световое излучение с длиной волны 675 нм.

5. Основной этап фотодинамической лазерной терапии начинается после включения лазера и начала хронометрирования процедуры облучения ложа опухоли рассеянным сканирующим светом лазера. Мощность лазерного излучения на выходе из световода должна составлять 0,15-0,2 Вт. Продолжительность сеанса фотодинамической лазерной терапии составляет 20 минут. После завершения облучения удаляют иглу вместе со световодом и на место пункции накладывают асептическую повязку. Повторную процедуру фотодинамической лазерной терапии осуществляют через сутки.

Пример конкретного выполнения.

Больной Г. В.А., 17 лет поступил в клинику нейрохирургии Новосибирского НИИТО по поводу кистозной опухоли правого полушария мозжечка.

Из анамнеза выяснено, что пациент болен 4 года. Начало заболевания сопровождалось появлением диффузных головных болей и головокружениями. В дальнейшем головные боли стали локализоваться в правой затылочной области и сопровождалась постепенным снижением остроты зрения на правый глаз и остроты слуха на правое ухо. Со временем присоединился тремор в правой конечности и ухудшение почерка. Появилась и стала прогрессировать шаткость при ходьбе. По данным магнитнорезонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлена опухоль кистозного характера в правой гемисфере мозжечка. Был госпитализирован в клинику нейрохирургии для оперативного лечения.

В неврологическом статусе: горизонтальный среднеразмашистый нистагм при взгляде в обе стороны. При взгляде вниз

появляется вертикальный компонент. Сглажена правая носогубная складка. Сила в правой руке 4 балла, в остальных мышечных группах 5 баллов. Диффузная мышечная гипотония. Подошвенные рефлексы вялые. Постоянный тремор левой руки. Интенция по пальце-носовой пробе справа. В позе Ромберга - легкое отклонение назад. Элементы скандированной речи.

Качество жизни по шкале Карновского составляла 50 баллов.

На обзорных R-граммах черепа в 2-х проекциях выявлялось значительное усиление пальцевых вдавлений в лобной области. Форма и размеры турецкого седла обычные.

ЭЭЭ - умеренные общемозговые изменения с признаками дисфункции срединных структур.

ЭХОЭГ - тенденция к смещению М-эхо слева на право в средних отделах на 1,5 мм. Дополнительные эхо-сигналы с 2-х сторон.

Осмотр окулиста: диски зрительных нервов бледно-розовые, границы четкие. Артерии среднего калибра. Вены расширены, полнокровны, отека нет.

МРТ головного мозга (фиг.1): кистозная опухоль в правом полушарии мозжечка. Умеренно выраженная внутренняя гидроцефалия.

На основании клинико-томографического исследования у больного диагностирована кистозная опухоль правой гемисферы мозжечка.

02.12.98 года оперирован. Трепанация задней черепной ямки, опорожнение опухолевой кисты, удаление опухоли правой гемисферы мозжечка. В связи с тем что опухоль росла в ствол головного мозга, удалена большая часть опухоли, находящаяся в мозжечке. Другая часть опухоли, растущая в ствол мозга, из-за большой вероятности летального исхода не удалялась. Гистологический диагноз - анапластическая астроцитома.

Послеоперационный период протекал без осложнений, заживление раны первичным натяжением. Швы сняты на 7 сутки с момента операции. На 11 сутки после операции проведено контрольное МРТ исследование головного мозга (фиг.2).

Для предотвращения рецидива части опухоли, которая локализовалась в стволе головного мозга, назначена фотодинамическая лазерная терапия.

На 12-е сутки с момента операции (14.12.98 г.) произведено локорегиональное введение фотосенсибилизатора в ликворную систему. Для этого под местной анестезией Sol.Novocaini 2% - 4 мл, в L3/L4 межкостном промежутке выполнена люмбальная пункция. Эндолюмбально после эвакуации 2 мл ликвора введено 3 мл 0,05% раствора фотосенса. Спустя два часа после введения фотосенса проведен сеанс электрофореза на область локализации опухоли (задняя черепная ямка).

Спустя сутки (15.12.98 г.) повторно проведена люмбальная пункция и вновь в ликворное пространство введено 3 мл 0,05% раствора фотосенса, а через два часа после повторного введения фотосенса вновь проведен сеанс электрофореза на область опухоли.

В тот же день (15.12.98 г.), в условиях

операционной больному начат курс фотодинамической лазерной терапии, состоящий из двух сеансов. Процедура фотодинамической лазерной терапии заключалась в следующем: после премедикации Sol.Relanii - 2,0 в/м под м/а Sol.Novocaini 0,5% - 10,0 выполнена чрезкожная стереотаксическая пункция кистозной полости правой гемисферы мозжечка. Для профилактики внутричерепной гипертензии эвакуировано из кистозной полости 20 мл ликвора, из которых 4 мл подвергнуто спектроскопическому и хроматографическому исследованию для качественного и количественного определения в нем фотосенса. Затем через просвет пункционной иглы в кистозную полость введен один конец стерильного кварцевого световода диаметром 400 микрон так, что он был направлен в ложе неудаленной опухоли и был на расстоянии 3-4 см от нее. Другой конец кварцевого световода соединен через оптическую систему с лазером, излучающему свет длиной волны 675 нм. После включения лазерного аппарата начато облучение оставшаяся части опухоли рассеянным светом с длиной волны 675 нм. Мощность лазерного луча на выходе из световода составляла 0,2 Вт. Время одного сеанса составило 20 минут.

В ходе процедуры фотодинамической лазерной терапии отмечено появление ощущения тепла и жжения в зоне локализации опухоли, однако осложнений в ходе сеанса фотодинамической лазерной терапии не возникало. По истечении 20 минут игла и световод удалены. На место процедуры наложена асептическая повязка.

Через сутки после проведения первого сеанса (16.12.98 г.) проведен аналогичный сеанс фотодинамической лазерной терапии по вышеописанной методике той же мощностью лазерного луча и тем же временем экспозиции.

Через 30-40 минут после каждой процедуры фотодинамической лазерной терапии регистрировался типичный острофазный иммунный ответ в виде умеренного озноба с мышечной дрожью, похолоданием конечностей и мраморностью кожных покровов, что говорило о состоявшемся фотодинамическом эффекте. Реакции самостоятельно прекращались через 30-45 минут.

На этом курс лазерной терапии был закончен. Спустя двое суток больной выписан в удовлетворительном состоянии домой. В дальнейшем прошел стандартный курс лучевой терапии на ложе опухоли.

С момента проведения сеанса лазеротерапии прошло 2 года и 6 месяца. В настоящее время состояние пациента соответствует удовлетворительному. Качество жизни по шкале Карновского составляет 80 баллов. Отмечена положительная динамика неврологических симптомов: регрессировал тремор в руке, шаткость при ходьбе, головные боли.

Пациент после курса фотодинамической лазерной терапии дважды подвергался контрольному обследованию с проведением контрольных МРТ головного мозга. Последний раз осмотрен спустя 1 год и 8 месяцев (фиг.3). Клинические данные и магнитнорезонансное изображение головного мозга свидетельствуют об отсутствии

продолженного роста опухоли.

Таким образом, проведение курса фотодинамической лазерной терапии, состоящего из двух сеансов облучения неудаленной части злокачественной опухоли мозга, с целью предотвращения ее рецидива по разработанной нами технологии, позволило сохранить жизнь пациенту, дополнительно не травмировать головной мозг (об этом свидетельствует отсутствие нарастания неврологической симптоматики в послеоперационном периоде и прежняя степень отека головного мозга в зоне оперативного вмешательства по контрольной МРТ) и получить хороший клинический результат. Данные МРТ головного мозга и наблюдение за пациентом в течение 30 месяцев (120 недель), свидетельствуют об отсутствии рецидива опухоли.

Формула изобретения:

1. Способ лечения злокачественных опухолей головного мозга, включающий проведение локорегиональной доставки фотосенсибилизатора (ФС) в ликворные пространства головного мозга, подведение световода к ложу удаленной опухоли через 2

ч после введения фотосенсибилизатора и осуществление 2 последовательных сеансов чрескожной транскраниальной фотодинамической лазерной терапии (ФДЛТ) посредством сканирующего облучения расфокусированным лучом лазера с мощностью 0,15-0,20 Вт в течение 20 мин, проведение сеансов чрескожной транскраниальной ФДЛТ с интервалом в 24 ч, отличающийся тем, что доставку ФС в ликворные пространства головного мозга начинают спустя 10-12 суток после проведения операции, ФС вводят в ликворные пространства дважды через 24 ч, при этом через 2 ч после второго введения ФС осуществляют сеансы ФДЛТ, которые проводятся расфокусированным лучом лазера с длиной волны 675 нм.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что перед проведением ФДЛТ эвакуируют 15-20 мл ликвора для предупреждения внутричерепной гипертензии.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что 2-4 мл удаленного ликвора исследуют спектроскопически и хроматографически для регистрации ФС в ликворе и определения его концентрации.

5

10

15

20

25

30

35

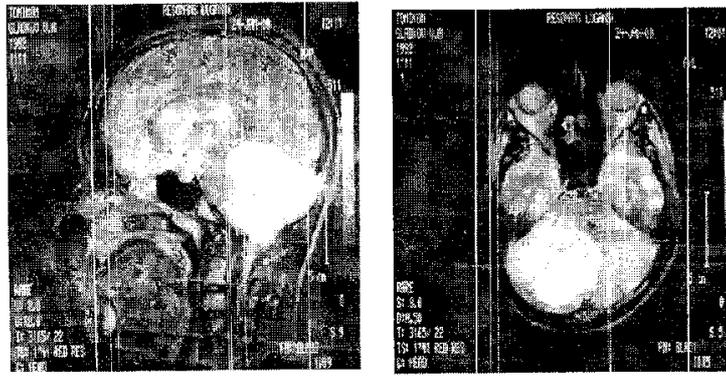
40

45

50

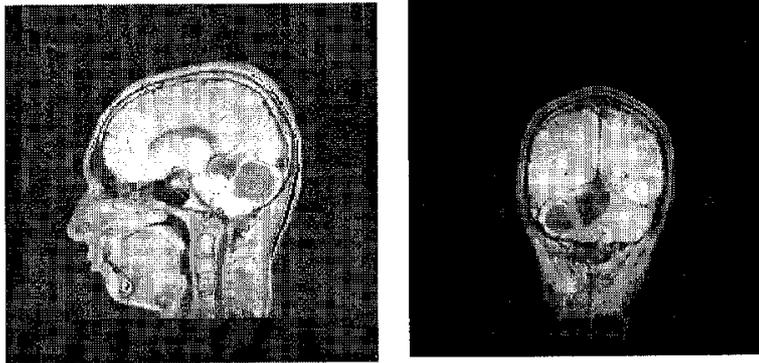
55

60



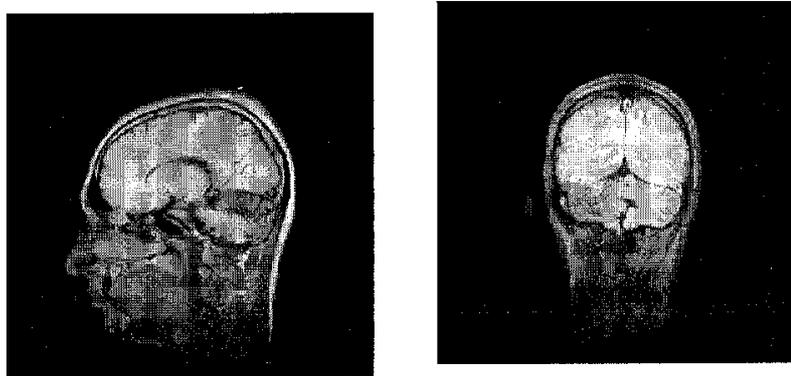
МРТ головного мозга больного Г. до операции

Фиг.1



МРТ головного мозга больного Г. после операции

Фиг.2



МРТ головного мозга больного Г. спустя 1 год и 8 месяцев после фотодинамической лазерной терапии

Фиг.3

RU 2214293 C2

RU 2214293 C2